HET VERBAND TUSSCHEN ZIEKTEDISPOSITIE EN VEGETATIEF ZENUWSTELSEL.

OCT 11 20

CH. H. BOISSEVAIN.

RECEPTIE NA AFLOOP DER PROMOTIE
IN HET UNIVERSITEITSGEBOUW - - -

HET VERBAND TUSSCHEN ZIEKTEDISPOSITIE EN VEGETATIEF ZENUWSTELSEL.

HET VERBAND TUSSCHEN ZIEKTEDISPOSITIE EN VEGETATIEF ZENUWSTELSEL.

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE

AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM,

OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS

JHR. DR. J. SIX,

HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN,

IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP

DONDERDAG 23 OCTOBER 1919,

DES NAMIDDAGS TE 5 UUR,

IN DE AULA DER UNIVERSITEIT

DOOR

CHARLES HERCULES BOISSEVAIN,

GEBOREN TE AMSTERDAM.

AMSTERDAM — J. H. DE BUSSY — 1919.

Aan mijne Ouders.

Gaarne grijp ik de gelegenheid aan, U Hoogleeraren der medische en philosophische faculteiten voor het van U genoten onderwijs dank te zeggen.

In de eerste plaats geldt die dank U, hooggeleerde RUITINGA, *hooggeachte Promotor, voor de gelegenheid die Gij mij gaaft dit proefschrift onder Uwe leiding op te stellen.*

De tijd die ik in Uwe laboratoria mocht doorbrengen, hooggeleerde HOLLEMAN *en hooggeleerde* VAN RIJNBERK *was voor mij van bijzonder groote waarde.*

Ten slotte een woord van dank aan U, zeergeleerde JANSEN, *Uwe hulpvaardigheid werd door mij op hoogen prijs gesteld.*

INHOUD.

bldz.

INLEIDING 1

HOOFDSTUK I. **Het vegetatieve zenuwstelsel en de Chloorstofwisseling** 8

TEMPERATUURSVERHOOGING DOOR ZOUT 8

VERGIFTIGING DOOR NaCl EN ADRENALINE 9

VERBAND TUSSCHEN MINERAALSTOFWISSELING EN VEGETATIEF ZENUWSTELSEL 9

METHODE VAN ONDERZOEK 10

VERANDERING IN HET CHLOORGEHALTE VAN HET SERUM . . . 12

CHLOORUITSCHEIDING IN DE URINE 15

ANALYSE DER NaCl WERKING 16

INVLOED NaCl OP ZIEKTEDISPOSITIE 19

HOOFDSTUK II. **Het trilhaarepitheel** 21

BETEEKENIS DER TRILHAARBEWEGING 21

VROEGERE ONDERZOEKINGEN 23

METHODE VAN ONDERZOEK 24

INVLOED VAN ANORGANISCHE STOFFEN 25

INVLOED VAN ALKALOIDEN, ETC. 26

DE INVLOED DER EXPECTORANTIA 26

INVLOED VAN BACTERIEËN 28

LONGINFECTIE BIJ ADRENALINEVERGIFTIGING 29

bldz.

HOOFDSTUK III. Kouvatten en longinfectie 32

Rol der mikro-organismen bij het ontstaan eener longinfectie 32

Rol van het trilhaarepitheel 33

Invloed van NaCl op den sympathicustonus 34

Spontane tonusschommelingen 34

Hoogvlakte pneumonieën 35

Invloed van afkoeling op stofwisseling 36

Chloorgehalte van het serum na afkoeling 40

Anatomische verandering na afkoeling 40

Overeenkomst in werking tusschen NaCl, adrenaline en afkoeling 41

Verband mineraalstofwisseling en longinfectie bij kinderen 42

Drenkelingpneumonie 44

Vaguspneumonie 44

HOOFDSTUK IV. Het asthma bronchiale 46

Theorieën 46

Behandeling der asthma-aanvallen 49

Temperatuursverhooging bij den asthmalijder 50

Wijze van ontstaan der Curschmannsche spiralen . . . 52

Het chloorgehalte van het serum bij den asthmapatient 53

Behandeling van den cronischen asthmalijder 55

INLEIDING.

Het bestaan van een aanleg voor bepaalde ziekten kunnen wij op twee manieren afleiden:

1°. *inductief*, door na te gaan of ziekten van een bepaalde groep veelvuldig na of met elkaar voorkomen, en door te onderzoeken of bij één patiënt eenzelfde ziekte herhaaldelijk optreedt.

2°. *deductief*, door na te gaan of bij experimenteele verandering der normale stofwisseling (b.v. door afkoeling) het optreden van bepaalde ziekten begunstigd wordt.

Volgens de eerste methode werden de verschillende diathesen opgesteld. Hiermee bedoelt men een toestand, waarin physiologische prikkels tot ziekte leiden [1]). De diathese is dikwijls erfelijk, maar duidt geen scherp omschreven symptomencomplex aan. PFAUNDLER verklaarde in zijn referaat [2]), dat de exsudatieve diathese, het arthritisme en de status thymicolymphaticus zoo weinig verschillen, dat men ze als een geheel kan beschouwen. Deze constitutieanomalieën, waarbij we nog de eosinophiele, de neuropathische, de asthenische en de haemorrhagische diathese kunnen voegen, worden

[1]) His. Geschichtliches üb. Diathesen.

[2]) PFAUNDLER Kongr. f. inn. Medicin 1911.

als oorzaak van een buitengewoon groot aantal ziekten genoemd — echter allen met onbekende aetiologie. Ik vermeld hier slechts: diabetes, vetlijvigheid, jicht, gal- en niersteenen, schrompelnier, aortasclerose, asthma bronchiale, ischias, chlorose, migraine, eczeem, urticaria, rhachitis, idiotie, epilepsie, Friedreichsche ataxie en depressietoestanden. Indien we van al deze ziekten de dispositie de schuld geven, moeten we ook den physiologischen prikkel kunnen aanwijzen, die hen doet ontstaan. Met andere woorden we moeten de aetiologie kennen. In het tegengestelde geval loopen wij te veel kans ziekte en dispositie ervoor met elkaar te verwarren. Als voorbeeld diene het volgende; vroeger werden onder den naam scrophuleuze diathese samengevat: lymphklierzwellingen, gewrichts- en beenlijden en longtering. Door de ontdekking van den bacillus tuberculosis bleek, dat hier niet een speciale aanleg voor verschillende, maar slechts één ziekte bestond, die onder verschillende vormen optreedt. Ook van den habitus phthisicus is het twijfelachtig of deze een dispositie beteekent, of wel zelf reeds een gevolg der infectie is. [1]) Een tweede voorbeeld geeft de purulente diathese van Trousseau [2]). Volgens hem kunnen bij een specialen aanleg van den patiënt verschillende locale infecties de oorzaak van abscessen worden. Wij noemen dit thans pyaemie en geven de schuld aan een bloedinfectie. Veel nader tot de kennis der ziektedispositie zijn wij door al deze diathesen niet gekomen.

Aan Eppinger en Hesz [3]) komt de eer toe het eerst

[1]) Kolle und Wassermann. Handb. d. path. Mikroorg. IIe Aufl.
[2]) Trousseau. Clin. Médicale III, blz. 266.
[3]) Eppinger en Hesz. Die Vagotonie, 1910.

op de beteekenis van het vegetatieve zenuwstelsel [1]) voor de ziektedispositie te hebben gewezen. Door verschillende begrippen als prikkelbaarheid en tonus niet uit elkander te houden en door een zekere vaagheid in hunne beschrijvingen, hebben zij echter op dit gebied veel verwarring gesticht. Zij schrijven b.v.: „ ..... wir fassen unter dem Begriff Vagotonie jene Konstitutionen zusammen, die neben Zeichen eines functionnell erhöhten Vagustonus, *und in sofern erhöhter Reizbarkeit an diesem Nervensystem* (cursiveering van mij) auch eine Empfindlichkeit gegenüber Pilokarpin zeichen". Volgens deze opvatting is de tonus het gevolg van eene verhoogde prikkelbaarheid. Hieruit moet men afleiden, dat bij éénzelfde patiënt de pilocarpinewerking (een maat voor de prikkelbaarheid) en de atropinewerking (een maat voor den tonus) eene gelijke intensiteit moeten vertoonen. Petren en Thorling [2]) bewezen echter, dat de gevoeligheid voor beide pharmaka bij één persoon aanmerkelijke verschillen aanwijst. Verder lezen wij bij Eppinger en Hesz: „Zufolge des oben vindicierten Antagonismus (n.l. tusschen adrenaline en pilocarpine), gehört als weiteres Merkmal der vagotonischen Konstitution die relative Unempfindlichkeit gegenüber sympathische Reizen". Een vagotonicus moet dus ongevoelig zijn voor adrenaline

[1]) Waar hier in het vervolg het vegetatieve zenuwstelsel ter sprake komt, wordt de door Langley H. Journal of Physiology 1911—1912, Dl. 43, ingevoerde nomenclatuur gevolgd: het systeem gevormd door den truncus sympathicus (nervi thorac. I—XII en lumb. I—IV) wordt sympathisch genoemd, in tegenstelling met het parasympathische, gevormd door vezels van den n. oculomotorius, facialis en glossopharyngeus, den n. vagus en n. pelvicus. Beide systemen vormen te zamen het vegetatieve zenuwstelsel.

[2]) Petren en Thorling. Zs. f. klin. Medicin, Dl. 73 (1911).

(dat de sympathicusuiteinden prikkelt). Wie wel eens de verrassende uitwerking van adrenaline bij asthma bronchiale [1]) (het oertype van de vagotonische constitutie) heeft gezien, zal deze meening niet licht onderschrijven. Volgens MEYER [2]) is adrenaline hier zelfs werkzamer dan de vagusverlammende atropine. Verschillende andere onderzoekers vonden, dat van eene tegenstelling tusschen patiënten, die op adrenaline en die op pilocarpine reageerden geen sprake kon zijn [3]); 95 % der onderzochte patiënten reageerden op beiden evengoed, terwijl de resteerende 5 % geenszins onder de vagotonici gerangschikt konden worden [4]). Een ander voorbeeld: Tusschen de verschillende vagotonieverschijselen nemen die van den kant van den maag een belangrijke plaats in, op grond van theoretische overwegingen. EPPINGER en HESZ meenden n.l. dat door vagusprikkeling hyperaciditeit en pylorospasmus ontstond. Als bron citeeren zij BIEDL [5]), maar deze noemt als gevolg van adrenalineinjectie of splanchnicusprikkeling: verslapping der cardia, ophouden der spontane bewegingen, verhoogde maagsapsecretie, terwijl bovendien de zuurgraad van het maagsap verhoogd schijnt te zijn [6]). De bijzonder verhoogde gevoeligheid voor pilocarpine bij lijders aan hyperaciditeit

[1]) EPHRAIM, Deutsche med. Woch. 1912, blz. 1453. KAYSER Medic. Klinik, Dl. 42, 1911.

[2]) GOTTLIEB en MEYER, Experimentelle Pharmakologie, 3e Aufl. 1914.

[3]) FALTA, NEUBURGH und NOBEL, Zs. f. klin. Med., Dl. 72 (1911). FALTA und KAHN. Zs. f. klin. Med. Dl. 74 (1912). CHÉNISSE, Semaine médicale, Dl. 47 (1912).

[4]) LEHMANN, Zs. f. klin. Med. Dl. 81 (1914).

[5]) BIEDL, Innere Sekretion, 2e Dr., Dl. I, pag. 471, 504. ELLIOT, Jl. of Phys. 32, blz. 401 (1905). YUKAWA, Areh. f. Verdauungskr., blz. 199 (1908), geciteerd naar BIEDL.

[6]) YUKAWA t. a. p.

en pylorospasmus, die EPPINGER en HESZ vonden, kunnen dus niet door vagotonie verklaard worden.

Als derde voorbeeld het volgende: Wanneer we weten dat door prikkeling van den para-sympathicus veroorzaakt worden: nauwe pupillen met wijden oogspleet en sterke traansecretie, benauwdheid, polsverlangzaming, spastische obstipatie, erectie en ejaculatie, dan is het niet moeilijk een patiënt met deze verschijnselen een vagotonicus te noemen. En hoewel E. en H. deze patiënten reeds bij het binnentreden van de spreekkamer herkennen aan de groote, vaak schoone en meest glanzende oogen, de verdikte lippen en plompe neus, zal dit wel niemand anders overkomen zijn. Zij geven dan ook toe dat de symptomen veelal latent zijn en eerst door pilocarpine moeten worden duidelijk gemaakt. Maar zooals boven reeds besproken, is prikkelbaarheid voor pilocarpine en tonus niet hetzelfde. Bij verhoogden tonus verwachten we spontaan de verschijnselen, die bij normalen alleen optreden na injectie van pilocarpine.

Niettemin is het wel zeer waarschijnlijk, dat het vegetatieve zenuwstelsel invloed heeft op het verloop van verschillende ziekten; als eenig bewijs kon tot nu toe genoemd worden de werking van adrenaline op den asthma-aanval. Een der redenen hiervoor is, dat wij geen goed criterium bezitten voor den tonus van sympathicus of vagus. De glykaemie is hiervoor niet bruikbaar. Na adrenaline treedt zij inconstant [1]) op. Bovendien is deze van te veel factoren (suikergehalte van de voeding, functie lever, pancreas etc.) afhankelijk, dan dat het een zuivere reactie kan zijn. De mydriasis na adrenaline is al even inconstant. De snelheid

[1]) PETREN & THORLING. t. a. p.

van den pols en den bloeddruk toonen bij normalen reeds zoo groote verschillen, dat men ook hieruit niet tot een sympathico- of parasymphaticotonie zou kunnen besluiten.

Eppinger en Hesz meenden in het gehalte van het bloed aan eosinophiele leukocyten een symtoom van de vagotonie gevonden te hebben. Pilocarpine vermeerderde de eosinophilie, adrenaline verminderde deze [1]). Hetzelfde resultaat kregen Bertelli & Falta [2]). Een reeks andere onderzoekers Stäubli [3]), Aschenheim u. Tomono [4]), Skorczewsky u. Wassenberg [5]), Blok [6]) konden deze resultaten niet bevestigen.

In enkele proeven, die ik hierover deed bij cavia's, vond ik evenmin verhoogde eosinophilie. Wel verdwijnen de eosinophiele cellen zeer gemakkelijk door alle mogelijke pharmaka uit het bloed, ook door pilocarpine. Volgens Stäubli zijn zij het gevoeligst en verdwijnen ze na allerlei ingrepen het eerst. Zoowel chemische stoffen als bacterieën of soortvreemd eiwit kunnen dit bewerken. Na KCl, NaCl, K-acetaat en Na-acetaat, even goed als na inspuiting van gedestilleerd water daalt het percentage aan eosinophiele cellen bij een cavia van ± 6 % tot 1 %. Na afkoeling in water van 0° gedurende 5 minuten, steeg daarentegen het gehalte aan eosinophiele leukocyten van 6 % tot 12 %. Zooals we zullen zien, mag een dergelijke afkoeling als een sympathicus prikkel beschouwd worden, evenals de toevoer van Na zouten. Het percentage der

[1]) Eppinger u. Hesz, Zs. f. klin. Med., Dl. 67, blz. 345.

[2]) Bertelli u. Falta, Zs. f. klin. Med., Dl. 71, blz. 23.

[3]) Stäubli, Ub. Eosinophilie Samml. klin. Vorträge N°. 5 bldz. 43.

[4]) Aschenheim u. Tomons, Monatschr. f. Kinderheilk., Bd. 10.

[5]) Skorczewsky u. Wassenberg, Zs. exp. Path. u. Ther., Dl. 10, blz. 330 (1912).

[6]) Blok, Over vagotonie, diss., Leiden 1913.

eosinophiele cellen in het bloed is dus zeker niet alleen van den prikkelingstoestand van den vagus afhankelijk. Bij het konijn waarbij EPPINGER en HESZ hunne onderzoekingen deden, bestaat bovendien de kans op allerlei verwarring, door de pseudoeosinophiele cellen.

Ik meen een goed middel gevonden te hebben om den tonus of prikkelingstoestand in het vegetatieve zenuwstelsel aan te toonen, in *het chloorgehalte van het bloedserum.* De bepaling hiervan kan eventueel vervangen worden door het bepalen van de chlooruitscheiding in de urine daar deze in een bepaald verband staat met het chloorgehalte van het bloedserum.[1])

---

[1]) AMBARD–WEIL, Semaine médicale, 1912. I. SNAPPER, Chloorretentie bij koortsige ziekten.

HOOFDSTUK I.

Het Vegetatieve Zenuwstelsel en de Chloorstofwisseling.

Temperatuursverhooging door zout:

Bij zuigelingen treedt na toevoer per os of subcutaan van mineraal- of suikerwater temp. verhooging op [1] [2] [3]). Deze koorts hangt meer van de absolute hoeveelheid NaCl dan van de concentratie af, en treedt op bij gebruik van minstens 0.069 g. per K.G. lichaamsgewicht [3]). In enkele gevallen krijgt men na NaCl toevoer bovendien glykosurie [4]). Volgens sommigen doet gelijktijdige injectie van $CaCl_2$ [5]) of ook wel van KCl [6]) [7]) de temp. stijging uitblijven. Weer anderen vonden dat KCl noch $CaCl_2$ de koorts konden verhinderen [3]) en dat ook injectie van Ringersche oplossing temp. verhooging geeft.

Behalve NaCl vertoonen nog NaBr en NaJ deze zelfde werking [8]). FREUND [5]) vond, dat pilocarpine de temperatuursstijging door NaCl voorkomen kon, welke ervaring ik bevestigen kan. Bij gelijktijdige injectie van 2 mg. pilo-

[1]) FINKELSTEIN, D. med. Woch. 1909, blz. 190. Jahrb. f. Kinderheilk. 1908, Dl. 68, blz. 693.

[2]) SCHAP, Berl. klin. Woch. 1909, blz. 597.

[3]) DAVIDSOHN & FRIEDEMANN, Arch. f. Hyg., Dl. 71, blz. 9 (1909).

[4]) BOCK u. HOFFMANN, Du Boys Reymond Arch. 1871, blz. 550.

[5]) FREUND, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Dl. 65, blz. 225 (1911).

[6]) MEYER u. RIETSCHL, Berl. klin. Woch. 1908, no. 50.

[7]) BINGEL, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Dl. 64, blz. 1 (1911).

[8]) M. FISCHER, Pflügers Archiv 106, 80.

carpine met de zoutoplossing kan zelfs een temperatuurdaling intreden; steeds was de stijging minder hoog. Het merkwaardige is nu dat adrenaline dezelfde werking vertoont als NaCl: glykosurie en temperatuursverhooging. *Het evenwicht symphathicus* ⇄ *parasympathicus wordt door NaCl naar den kant v/d. sympathicus verschoven.*

giftiging
r NaCl en
enaline:

Bij experimenteele acute NaCl vergiftiging vinden we na een dosis grooter dan 5 G per K.G longoedeem als doodsoorzaak. Bij toevoer van 3 G. per K.G., blijft het konijn eenigen tijd in leven. Voortgezette toevoer doet het na ongeveer een week sterven. Tijdens het leven vinden we als vergiftigingssymptomen parese der achterste extremiteiten, diarrhee en bij sectie bloedingen in de longen en onder de pleura, transsudaten in de sereuzeholten [1]) *en pneumonische haarden*, terwijl tegelijk meest een gering longoedeem bestaat. In de maag zijn slijmvliesbloedingen of haemorrhagische erosies. Na chronische adrenalinevergiftiging vond ik een overeenkomstig sectiebeeld: bloedingen onder de pleura, *pneumonie* en soms maagbloedingen; om dit te bereiken kreeg een konijn 1 mg. adrenaline (Parke Davis subcutaan). Deze dosis werd dagelijks met 1 mg. vermeerderd. Na ± één week sterft het dier. Bij acute adrenalinevergiftiging wordt de dood door longoedeem veroorzaakt. Deze beide stoffen, NaCl en adrenaline, vertoonden dus een gelijksoortige werking. Dat het vegetatieve zenuwstelsel met de mineraalstofwisseling iets te maken heeft, is dan ook wel waarschijnlijk. De opvatting, dat deze alleen door osmotische wetten geregeld wordt, is verouderd. Magnus [2]) toonde reeds aan, dat bij intraveneuse

erband
sschen
ineraal-
wisseling
n vege-
tief Z. S.

[1]) Biede t. a. p.

[2]) Magnus Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 44, 246 (1900).

injectie van een verdunde NaCl oplossing toch NaCl van het bloed naar de weefsels gaat, dus tegen de osmotische kracht in. Oedeempatiënten, waarbij de oedeemvloeistof gemiddeld 0,72 % NaCl bevat en het bloed 0,56 %, nemen bij vermeerderden NaCltoevoer dit in de oedeemvloeistof op [1]). De diuretica der purine-groep veroorzaken na nephrektomie een belangrijke vermindering van het watergehalte van het bloed, maar een nog grootere vermindering van het chloorgehalte [2]).

Methode van onderzoek:

Voor het onderzoek naar den invloed van het vegetatieve zenuwstelsel leek het geschiktst gebruik te maken van adrenaline en pilocarpine. Zooals bekend komt injectie van hydrochloras adrenalini in werking overeen met prikkeling van den sympathicus, terwijl hydrochloras pilocarpini hetzelfde effect heeft als parasympathicusprikkeling.

Bij directe prikkeling van de betrokken zenuwstammen, is een vrij ingrijpende operatie noodig. De hierbij niet te vermijden narcose en het niet nauwkeurig te meten bloedverlies kunnen reeds op zichzelf veranderingen in het chloorgehalte van het bloed geven. Een aderlating van 7 % van de totale hoeveelheid bloed, wat bij een konijn van 1 K.G. slechts 5,5 Gr. bedraagt, heeft reeds invloed op het droge stofgehalte [3]). Eventueele infectie zal ook niet nalaten zijn invloed te doen gelden. Bij den parasympathicus bestaat bovendien het bezwaar, dat directe prikkeling van den vagus het hart doet stilstaan. Om al deze redenen werd de voorkeur gegeven aan indirecte prikkeling door adrenaline en pilocarpine.

---

[1]) W. Hülse, Virchows Arch., 225-3 (1918).

[2]) Spiro, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Dl. 84, blz. 103.

[3]) Magnus, Arch. f. exp. Path . u. Pharm. Dl. 44.

De nieren werden niet verwijderd. Ten eerste wegens de reeds vermelde bezwaren tegen iedere operatie, maar bovendien zou dat toch niet voldoende zijn om alle verlies van NaCl behalve naar de weefsels, te voorkomen. Want na pilocarpine-injectie treedt meestal diarrhee op. Nu bevatten de faeces hoogstens sporen chloor [1]), maar toch is een tijdelijke transsudatie van NaCl-houdend vocht niet uitgesloten. Na adrenalineinjectie vinden wij dikwijls transsudaten in peritoneaalen pleuraholten, die ook weer Na Cl bevatten. Adrenaline en pilocarpine veroorzaken beide diurese. Met al deze omstandigheden moet natuurlijk bij de beoordeeling der resultaten rekening gehouden worden.

Het Na Cl werd steeds volgens de methode van I. Bang [2]) in het serum bepaald. Hierbij wordt ongeveer 100 mg. serum in kleine stukjes dik vloeipapier opgezogen. Dit wordt vervolgens in een reageerbuis gebracht en overgoten met alcohol van 92 %. Hierdoor slaat het eiwit neer, terwijl het Na Cl in de alcohol oplost. Het kan in deze alcoholische oplossing zeer nauwkeurig getitreerd worden met $AgNO_3$, en kaliumchromaat als indicator. De waarnemingsfout is ongeveer één eenheid van de tweede decimaal van het gevonden percentage. Het Na Cl gehalte van serum en roode bloedlichaampjes is niet hetzelfde. Voor de uitwisseling van chloor door den vaatwand komt in de eerste plaats het chloor uit het bloedplasma in aanmerking. Voor eene dubbelbepaling hiervan was ± 1 ccm bloed noodig, een hoeveelheid, die zonder gevaar voor verandering in de bloedsamenstelling onttrokken kan worden.

---

[1]) Albu und Neuberg, Mineralstoffwechsel, Berlin, 1906.

[2]) I. Bang, Die Mikromethoden zur Bestimmung der Blutbestandteile.

Verandering in het chloorgehalte van het serum:

Door inspuiting van 10 mg. hydrochloras pilocarpini per K.G. konijn steeg het chloorgehalte van het serum gemiddeld met 13 $^0/_{00}$.

	Konijn I	Konijn II	Konijn III
Na Cl gehalte serum . .	6,0 $^0/_{00}$	6,3 $^0/_{00}$	6,1 $^0/_{00}$
id. na 10 mg pilocarp.	6,9 $^0/_{00}$	6,6 $^0/_{00}$	6,8 $^0/_{00}$
droge stof gehalte bloed.		18,0 $^0/_0$	
id. na 10 mg pilocarp.		15,2 $^0/_0$	

	Konijn IV	Konijn V	Konijn IV
Na Cl gehalte serum . .	5,0 $^0/_{00}$	6,15 $^0/_{00}$	6,0 $^0/_{00}$
id. na 10 mg pilocarp.	6,5 $^0/_{00}$	6,45 $^0/_{00}$	6,5 $^0/_{00}$
droge stof gehalte bloed.	16,5 $^0/_0$		
id. na 10 mg pilocarp.	17,2 $^0/_0$		

Het droge stofgehalte vermeerderde in één proef en verminderde in de andere. Maar constant was de vermeerdering van het NaCl-gehalte. Het wisselende droge stofgehalte is waarschijnlijk veroorzaakt door meerdere of mindere intensiteit van darmtranssudaat en speekselsecretie. Het vermeerderde chloorgehalte van het bloed kan hierdoor niet ontstaan zijn. Darmsap heeft een NaCl gehalte van 0,58 $^0/_0$—0,67 $^0/_0$ [1]), dus ongeveer hetzelfde als het bloedserum, terwijl het speeksel, dat in een hoeveelheid van enkele ccm geproduceerd wordt een NaCl-gehalte van 1,6—2,4 $^0/_{00}$ heeft [2]), een te geringe quantiteit dus om invloed op het chloorgehalte van het bloed te hebben.

Bij een onderzoek naar het chloorgehalte der urine bij pilocarpinevergiftiging bleek mij, dat de hoeveelheid urine vermeerderde, terwijl het zoutgehalte eerst steeg

[1]) Hamberger en Hekma, Journ. d. Physiol., Dl. 4.

[2]) Labrazès & Mathis, Comptes rend: d. l. Soc. d. Biol., 1901.

en daarna daalde. Het bleef echter voortdurend boven het NaCl gehalte van het bloed, zoodat het bloed hierdoor relatief meer zout dan water verloor.

Konijn	Te 11 uur 10 mg pilocarpine.	
Tijd	Hoeveelheid urine	Concentratie NaCl
10—11	0,8 ccm	1,66 %
11—12	1,0 ccm	1,80 %
12— 1	1,3 ccm	1,62 %
1— 2	2,2 ccm	1,20 %
2— 3	1,4 ccm	1,54 %

De zoutbepalingen in het serum geschieden na één uur, dus op een tijd, dat zoowel hoeveelheid urine als NaCl gehalte vermeerderd waren. Eerder zou hierdoor een vermindering van het chloorgehalte van het serum verwacht moeten worden. De zoutverschuivingen van bloed naar urine, die op deze wijze plaats vinden zijn slechts gering vergeleken met de veranderingen in het zoutgehalte, die wij in het serum vinden.

Bij een konijn van 1,5 K.G. vermindert de zoutconcentratie in het serum door deze urineuitscheiding slechts met 1,2 %, terwijl hij door een speekselsecretie van 5 ccm met 4 % zou toenemen. In het geheel dus een toename van 3,8 % tegenover gevonden gemiddeld 15 %. De resteerende 11,2 % moeten dus door directen overgang van chloor uit de weefsels naar het bloed zijn veroorzaakt, of wel door uittreden van H_2O uit de bloedbaan. Op beide manieren worden de weefsels armer en het bloed rijker aan chloor.

Door adrenaline wordt steeds het droge stofgehalte van het bloed verhoogd. Een hoeveelheid vloeistof verlaat de vaten [1]). Dit wordt niet alleen door de bloeddrukver-

[1]) Erb Jr., D. Arch. f. klin. Med., Dl. 88, blz. 36 (1906).

hooging veroorzaakt, want bij bloeddrukverhooging door asphyxie ontbreekt deze bloedindikking [1]). Dat het niet louter een mechanisch proces is, blijkt tevens uit het veranderen van het chloorgehalte. Een uur na intraveneuze injectie van 0,5 mg adrenaline (Parke Davis) of subcutaan 4 mg per K.G. dier, is het chloorgehalte *gemiddeld 9* % gedaald.

	Konijn I	Konijn II	Konijn III
Chloorgehalte serum . .	6,5 ‰	6,6 ‰	5,7 ‰
id. na adrenaline	6,25 ‰	5,5 ‰	5,4 ‰
	Konijn IV	Konijn V	Konijn VI
Chloorgehalte serum . .	6,3 ‰	6,0 ‰	6,5 ‰
id. na adrenaline	5,7 ‰	5,45 ‰	5,5 ‰

Door de urinesecretie kan deze chloorvermindering niet veroorzaakt worden, want hoewel adrenaline de hoeveelheid urine vrij belangrijk doet stijgen, doet zij de NaCl concentratie op de hoogte der diurese vrijwel tot 0 dalen [2]). De gemiddelde NaCl. concentratie der urine was na adrenaline 0,127 % NaCl en ervoor 0,46. % Wegens het verband tusschen de uitscheiding van NaCl en de concentratie ervan in het serum, kan alleen hieruit, reeds een verminderd zoutgehalte van het serum afgeleid worden [3]).

Behalve de vermeerderde urinesecretie veroorzaakt adrenaline transsudaten in de sereuze holten [4]). Dit is geen nevenwerking, maar juist eene uiting van de werking op het evenwicht bloed $\rightleftarrows$ lymphe. Het

[1]) Böhm, Bioch. Zs., Dl. 16, blz. 313 (1909).
[2]) Biberfeld, Pflügers Arch., Dl. 119, blz. 341 (1907).
[3]) Ambard et Weil, Semaine médicale, 1912.
[4]) Biedl t. a. p.

adrenaline veroorzaakt een productie van sterk zouthoudende lymphe, getuige de vermeerdering van het droge stofgehalte, en de vermindering van het chloorgehalte. Gevolgen hiervan zijn het ontstaan van transsudaten en longoedeem.

Onder den invloed van sympathicotrope giften (adrenaline) stijgt dus het chloorgehalte der weefsels, aangezien dat van het bloed daalt. Dit komt overeen met wat wij van de werking van NaCl injecties weten. Deze hebben hetzelfde effect als adrenaline: zij veroorzaken glykosurie en koorts. Bij injectie van NaCl houdende vloeistof hoopt 70% van het zout zich in de weefsels op,[1]) om pas geleidelijk uitgescheiden te worden. Maar hiervoor is zooveel water noodig, dat de weefsels na beëindiging der diurese rijker aan NaCl zijn dan te voren. Dus adrenaline en NaCl oplossing veroorzaken beide: verhooging van het chloorgehalte der weefsels, glykosurie en temperatuursverhooging. Het evenwicht sympathicus ⇆ parasympathicus wordt door beiden in de richting van den sympathicus verschoven. Aan den anderen kant hebben pilokarpine en gedestilleerd water het tegengestelde effect.

looruit-eiding in urine:

Bij hoogen sympathicustonus zal het chloorgehalte van het bloed laag en de chlooruitscheiding door de urine gering zijn, zooals dat o.a. bij pneumonie het geval is.

Bij verhoogden parasympathictusonus, die b.v. bij asthma bronchiale in elk geval in de longen bestaat, kunnen wij omgekeerd een hooger chloorgehalte van het bloed en hooger chlooruitscheiding verwachten. De patiënten vertoonen meest een z.g. nerveuze polyurie. De hierbij gesecerneerde urine heeft een hoog chloorgehalte. Indien men dan ook met nerveuze bedoelt „onder den invloed

[1]). MAGNUS t. a. p.

van den vagus ontstaan" heb ik vrede met de uitdrukking. Maar we moeten deze polyurie niet verwarren met de echte nerveuze polyurie en pollakiurie, die vanuit het C. Z. S. door angstprikkels veroorzaakt wordt. Over het algemeen zijn de somatische uitingen van een angstgevoel, prikkelingsverschijnselen van den kant van den sympathicus. Tachypnoë, tachykardie, wijde pupillen, kippevel, hooren hier ontwijfelbaar toe, terwijl polyurie ook door den parasympathicus veroorzaakt kan worden. Voor zoover mij bekend, is deze angsturine nooit onderzocht, maar ik waag me aan de voorspelling, dat zij een laag chloorgehalte zal vertoonen.

Analyse der NaCl werking:

De sympathicomimetische werking van NaCl is wel duidelijk. Zij veroorzaakt overeenkomstige veranderingen als adrenaline in het organisme, terwijl beider effect, door pilocarpine wordt tegengegaan. Nu kan de zoutwerking eenvoudig het gevolg zijn van den verhoogden osmotischen druk in het organisme, of van een specifieken NaCl werking. Om dit uit te maken komt in de eerste plaats een vergelijking met KCl in aanmerking. De doodelijke dosis van NaCl wordt opgegeven als 4—5 g of 3,7 g per K.G. proefdier [1]), terwijl K volgens KOBERT 53 × en volgens JOSEPH en MELTZER 8 × giftiger is dan Na. Naar mijne ervaring is de doodelijke dosis NaCl per K.G. konijn of cavia gewoonlijk 4—5 g, hoewel zij in sommige gevallen slechts 2 g hoeft te bedragen. Voor KCl is deze dosis 1,5—2 g. Deze cijfers liggen dicht genoeg bij elkaar om een vergelijking toe te laten. Beide zouten werden in isosmotische oplossing gebruikt, en wel 10 % voor NaCl en 12,7 % voor KCl, per sonde

[1]) KOBERT, Handb. d. Intoxicationen. JOSEPH & MELTZER, Centralbl. f. Physiol. 22, 224.

zoowel als subcutaan. De verschijnselen van de NaCl vergiftiging werden bij KCl slechts gedeeltelijk teruggevonden. Een zuiver osmotische werking kan dus worden uitgesloten. Maagbloedingen en erosies ontbraken volkomen; in een enkel geval was een bloeding onder de pleura te zien, longoedeem ontbrak meestal. Bij de cavia was hiervoor in de plaats een sterke vergrooting van het longvolume getreden, met slechts geringe vochtvermeerdering. De longen bedekten het hart grootendeels in plaats van te collabeeren. Pneumonieën werden niet aangetroffen.

Het eenvoudigste zou zijn het Na en K gehalte van het bloed voor en na adrenaline en pilocarpine met elkaar te vergelijken. Voor een bepaling hiervan zijn echter aanzienlijke kwantiteiten bloed noodig. Doordat het Na en K geen genoegzaam onoplosbare zouten hebben is het onmogelijk ze volgens eenige mikromethode te bepalen. Aan de gewone analytische bepaling zijn twee bezwaren verbonden. Ten eerste is een aanmerkelijke hoeveelheid noodig; de daardoor veroorzaakte lymphstroom uit de weefsels naar het bloed brengt veranderingen in het mineraalgehalte, die niets met sympathicus of vagus te maken hebben, maar alleen veroorzaakt zijn door het verschillende aschgehalte van bloed en lymphe. Ten tweede worden bij de verassching ook bepaald het K en Na gehalte van eiwitten etc. hetwelk natuurlijk niets te maken heeft met de verhoudingen der K- en Na-ionen in het serum. Men kan dan ook niet licht de waarde der Bangsche mikromethoden overschatten, die het mogelijk maken de intermediaire stofwisseling in het bloed nauwkeurig te volgen.

De verlamming van de achterpooten vertoonde zich

ook bij KCl vergiftiging, en mag dus wel op rekening van het Cl'ioon geschreven worden. Dit te meer daar na K. acetaat en Na-acetaatvergiftiging (waarvoor ongeveer dezelfde doses gelden) dit symptoom ontbrak.

De regelmatig voorkomende en talrijke maagbloedingen na NaCl toediening ziet men na Na-acetaat slechts zelden. Bij geruimen tijd voortgezetten toevoer van NaCl gaan deze bloedingen in ulcera over. Dit werd bij Na-acetaat nooit opgemerkt. Ook long-afwijkingen werden na Na-acetaat slechts een enkele maal gevonden.

Zout. *Symptomen in:*

Longen.	Maag.	Spieren.	Algemeene verschijnselen.
NaCl:			
bloedingen	bloedingen	verlamming	koorts
(acuut) oedeem	—	achterpooten	
(chron) pneumonie	(chron.) ulcus	—	—
KCL:			
(acuut) gering oedeem			
(bij cavia bronchiaalkramp).	—	verlamming	
(chron.) —	—	achterpooten	—
Na-acetaat:			
(acuut) soms oedeem	zelden bloeding	—	—
(chron.) —	—		
K-acetaat:			
(acuut) bij cavia bronchiaalkramp; gering oedeem.			
(chron.) —	—	—	—

We kunnen dus de verlamming in de achterpooten als een chloorwerking beschouwen, terwijl de overige

NaCl werkingen waarschijnlijk aan het molecule als zoodanig toekomen. Bij andere Na- zouten wordt deze werking hoogstens in veel geringere mate waargenomen. FISCHER [1]) vond, dat behalve NaCl alleen nog NaBr en NaJ koorts geven, en schrijft deze werking aan het Na- halogeen molecule toe.

Het KCl geeft naast eene werking die op die van het NaCl gelijkt, maar veel zwakker is, bovendien symptomen van parasympathicus prikkeling (bronchiaalkramp). De werking van het NaCl molecule wordt noch door het Na- noch door het Cl ioon bepaald, maar komt toe aan de Na- halogeen combinatie.

Bij de aangenomen sympathicotrope-werking van het NaCl, moet verwacht worden, dat prikkelingsverschijnselen van den kant van den parasympathicus door NaCl tegengegaan kunnen worden. Bij de anaphylaxie doen zich verschillende symptomen van den kant van den parasympathicus voor: verlaagde bloeddruk, bronchiaalkramp etc. Door bij de tweede inspuiting het serum met 9 × zijn volume isotonische keukenzoutoplossing te verdunnen [2]), kon het optreden der anaphylaxie verhinderd worden.

loed NaCl ziekte-spositie:

Wanneer er van een invloed van het vegatieve zenuwstelsel op ziektedispositie sprake kan zijn, zullen wij dezen het eerst zoeken, waar reeds afwijkingen in het zoutgehalte van het bloed aangetoond zijn. Dit is in de eerste plaats bij de pneumonie. *Inderdaad vonden wij bij chronische NaCl vergiftiging herhaaldelijk ontstekingshaarden in de longen.* De pneumonie behoort tot de ziekten, die men dikwijls meer dan eens doormaakt, evenals overige ziekten van de ademhalingswegen. Het

[1]) FISCHER, Pflügers Archiv, 106, 80.

[2]) RICHET, BRODIN et H. GIRON, Acad. d. Sciences, Paris, 9 Juli 1919.

bestaan van een individueele dispositie is dus niet onmogelijk. Bij het tot stand komen van een pneumonie spelen verschillende oorzaken een rol: de aanwezigheid van pneumokokken en de mogelijkheid voor hen om zich te ontwikkelen. Deze laatste hangt weer af van het aanwezig zijn van een goeden voedingsbodem en van de snelheid der verwijdering door den trilhaarstroom. Bovendien is het niet onmogelijk dat kouvatten en traumata hier een rol spelen.

Al deze factoren zullen onderzocht moeten worden, voordat wij van een dispositie voor pneumonie mogen spreken.

HOOFDSTUK II.

Het Trilhaarepitheel.

---

teekenis trilhaar- weging:

Geen longinfectie komt zonder aanwezigheid van bacterieën in de luchtwegen tot stand. Maar of deze zich hier ongestoord kunnen ontwikkelen hangt van andere factoren, in de eerste plaats van de trilhaarbeweging af. Deze onderhoudt een voortdurenden stroom van de alveolen naar de trachea, en verwijdert zoo de ingeademde stofdeeltjes en bacterieën. Wanneer men een stuk trilhaarepitheel onder het microscoop bekijkt met een vergrooting van 200 ×, ziet men kleine deeltjes die door den stroom gegrepen worden, snel door het gezichtsveld voortschieten. Een schijnbare afstand van 10 cM. wordt steeds binnen de 5 seconden afgelegd. De snelheid bedraagt dus minstens $\frac{10}{200 \times 5}$ cM. $= \frac{1}{10}$ mM. per seconde, of wel 36 cM. per uur. Na enkele uren moeten dus alle ingeademde partikeltjes voortgestuwd zijn tot aan het plaveiselepitheel der stembanden, vanwaar ze door hoeststooten verder geëxpedieerd worden. Door het hoesten en schrapen in de keel, wordt een einde gemaakt aan de hinderlijke secreetophooping bij de

stembanden. Voor de verwijdering van lager in de tractus respiratorius aanwezige sputa heeft het hoesten geen waarde: de krachtige uitademing zou het sputum kunnen voortstuwen, indien niet tegelijkertijd de stemspleet grootendeels gesloten werd. Hierdoor blijft de luchtsnelheid in de longen gering, terwijl de lucht met groote snelheid tusschen de stembanden door strijkt en het daar opgehoopte sputum meeneemt.

Van meer belang voor het voorkomen eener infectie is het niezen: eveneens een snelle ademstoot, waarbij echter de stembanden maximaal wijd uit elkander wijken, waardoor een groote uitademingsnelheid in de longen bereikt kan worden. Door deze snelle uitademing wordt het in de bronchen aanwezige slijm meegesleurd en zoo uit de longen verwijderd. Het niezen kan een verweermiddel van het organisme tegen infectie zijn, het hoesten is een teeken, dat de infectie reeds vasten voet heeft gekregen. Zeer doelmatig is het, dat de niesreflex in de neus wordt opgewekt, waardoor bij vermeerderd stof- en dus bakteriegehalte der inademingslucht reeds direct voorzorgsmaatregelen worden getroffen.

Naast de trilhaarbeweging speelt zonder twijfel de hoeveelheid vocht in de luchtwegen aanwezig een rol. Hoe grooter deze hoeveelheid is, hoe langzamer de voortbeweging ervan plaats vindt. Stoffen, die, zooals aether de trilhaarbeweging ongemoeid laten, maar de hoeveelheid vocht in de bronchi sterk vermeerderen, kunnen dus toch tot infectie leiden. Longoedeem zal om dezelfde redenen een praedispositie voor ontsteking geven. Naast het letale oedeem kunnen hiervan geringere, tot zelfs bijna physiologische graden voorkomen. NaCl en adrenaline veroorzaken in groote hoeveelheden

ingespoten, longoedeem. Beide stoffen komen ook normaliter in het organisme voor. De physiologische schommelingen in de hoeveelheid ervan, zullen in de longen merkbaar zijn aan een versterkte lymphstroom en een geringe vermeerdering van het vochtgehalte der bronchi. Hierdoor en door hun invloed op het trilhaarepitheel verhoogen NaCl en adrenaline de dispositie tot het verkrijgen van een pneunomie.

oegere
nder-
kingen:

Over het gedrag van het trilhaarepitheel tegenover pharmaka is weinig, over de invloed van bakteriegiften niets bekend. In WAGNERS Handwörterbuch der Physiologie wordt opgegeven, dat *geen* invloed hebben op de trilhaarcellen, o.a.

blauwzuur, belladonnaextract, morphineacetaat, opiumextract, salicine, en strychnine, allen in verzadigde waterige oplossing.

Geringe werking, in oplossing $^1/_{10}$ hebben alkohol, kalialuin, chloorammonium, kalkwater, $BaCl_2$, bisulf. chinini, aqua. Laurocerasi, KBr, KCN, K_2SO_4, mixt. camphoræ, NaCl, loodacetaat. empyreumatische olie.

In oplossing $^1/_{100}$ werken *nadeelig* o.a. suiker, $ZnSO_4$, KJ, $KHCO_3$, zwavelz. ijzeroxyde, verdund H_2SO_4, oxaalzuur en benzoëzuur.

In oplossing $^1/_{1000}$ werken *nadeelig* HCl, HNO_3, $AgNO_3$, braakwijnsteen.

In oplossing $^1/_{10000}$ werken *nadeelig* azijnzuur en NH_3.

WEINLAND [1]) komt reeds tot andere resultaten.

$^1/_{1000}$ mol zwavelzuur per L. doodt in 25 minuten.

$^1/_{75}$ mol loog per L. in een uur.

$^1/_4$ mol $BaCl_2$ per C doet beweging ophouden in 6 uur, $^1/_4$ mol $CaCl_2$ in 2 uur.

[1]) WEINLAND, Pflüger Archiv, Dl. 58, blz. 105.

0,6 % NaCl oplossing na 5 uur. $BaCl_2$ kan deze beweging weer normaal doen worden.

Strontium en calcium zijn nadeeliger dan barium. Van Chloorkalium, rubidium en calcium s ijgt de werking met hunne aequivalentgewichten.

Van de halogeenzouten is NaFl het schadelijkst.

De trilhaarbeweging van het bronchusepitheel houdt na verwijdering uit het lichaam na enkele minuten op.

In het lichaam schijnt zij onder omstandigheden nog tot 24 uur na den dood te kunnen aanhouden [1]). Wordt het weefsel op temperatuur gehouden, dan kan ook in vitro de trilhaarbeweging nog geruimen tijd blijven bestaan.

Methode van onderzoek:

Op een verwarmde objecttafel is dit in een hangenden druppel Ringersche oplossing heel goed na te gaan. Na 24 uur wordt de beweging minder duidelijk. Dit komt niet door verlammen der trilharen, maar doordat het submuqueuze bindweefsel uiteen valt in zijn afzonderlijke deelen, waardoor niet veel van het epitheel te zien blijft. Bij trachea epitheel beginnen na dezen tijd ook de bacterieën hun invloed te doen gelden.

Ook aan volgens de methode Carrel-Burrows [2]) in vitro gecultiveerde weefsels kan de trilhaarbeweging bestudeerd worden. Hier moet men trilhaarepitheel uit de fijnere bronchi gebruiken. In enkele gevallen blijft het plasma dan steriel. Zelfs na 10 dagen was aan het weefsel in de plasmacultuur nog beweging zichtbaar. Groei houdt na 3 dagen op, maar uit het voortbestaan der trilhaarbeweging valt af te leiden, dat het weefsel ook zonder overplanten in leven blijft. Voor pharmacologische onderzoekingen is de methode minder geschikt. Slechts

[1]) Wagner t. a. p.

[2]) Jl. of exp. Med., Dl. 13 (1911) e. v.

een deel der culturen blijft vrij van infectie. In de bronchen komen voortdurend bacterieën, die in het verdunde plasma + weefsel der cultures een uitnemenden voedingsbodem vinden. In Ringersche oplossing heeft de bacteriegroei na een etmaal nog geen invloed van beteekenis. Bovendien is het trilhaarepitheel der kleine bronchi zeer fijn en moeilijk van de onderlaag los te maken, zonder dat het gekneusd wordt en daardoor afsterft, terwijl het tracheaslijmvlies aanmerkelijk gemakkelijker te hanteeren valt.

loed van
korgani-
stoffen:

Zooals reeds gezegd blijven de trilharen in Ringersche oplossing gedurende minstens 24 uur, in gedestilleerd water evenlang, in physiologische (0,9 %) zoutoplossing slechts 5 uur in beweging. K Cl in 1 % opl. toont na 24 uur nog geen schadelijken invloed. Daarentegen doet $CaCl_2$ (1 %) de beweging na enkele uren tot stilstand komen. K.-acetaat en Na-acetaat zijn beide schadelijker dan de overeenkomstige chloriden. Bij Na-acetaat (opl. 1,2 %) houdt de beweging reeds na 2 uur op, terwijl in de kaliumacetaat opl. na 6 uur nog bewegende trilharen te zien waren. Door toevoeging van $BaCl_2$ wordt de schadelijke werking van NaCl opgeheven, zooals reeds door Weinland meegedeeld werd. We hebben hier dus niet met een vergiftiging en dood van de cel te doen, maar slechts met eene *verlamming*. Deze wordt waarschijnlijk v. n. door het Na-ioon veroorzaakt. Zoowel K Cl. als K-acetaat zijn minder giftig dan hun overeenkomstig Na-zout.

De gewone vergiften zooals sublimaat en phenol (1‰) doen elke beweging onmiddellijk ophouden. Evenzoo chloroform. Bij aether in verzadigde waterige opl. verdwijnt de beweging wel voor een tijdje, maar keert

dan weer terug. Het is mogelijk, dat de aether uit het water verdampt, en opgelost is in de paraffine, waarmee de dekglaasjes vastgekit zijn boven de uitgeholde objectglazen.

Invloed van alkaloiden, etc.

Digaleen-Cloetta ($1^0/_{00}$) had geen effect op de trilharen. Dit is wel bevreemdend. De automatisch-contractiele organen der trilhaarcellen gedragen zich pharmakologisch anders dan het hart. Dit bleek ook reeds uit hun relatieve ongevoeligheid voor kaliumzouten.

Dezelfde tegenstelling vinden we in hun gedrag tegenover pharmaka, die het vegetatieve zenuwstelsel beïnvloeden. Ringersche oplossing met $1^0\ _{00}$ hydrochl. pilocarp. of sulfas atropini liet de trilhaarbeweging bestaan, terwijl reeds $^1/_5\ ^0/_{00}$ hydrochl. adrenalini de trilharen verlamt. Na wasschen en overbrengen in Ringersche vloeistof begon de beweging opnieuw, ten bewijze dat de cel niet gedood was. Ba Cl_2 ($1^0/_{00}$) bleek in staat de verlammende werking van het adrenaline geheel te voorkomen, dit in tegenstelling met pilocarpine, dat deze eigenschap niet bezat. Het barium-chloride veroorzaakte ook elders in het organisme verschijnselen, die op directe prikkeling der cellen berusten [1]).

Het adrenaline en het NaCl toonen ook hier weer overeenkomstige werking. Beide verlammen de trilharen zonder de cel te dooden. Bij patiënten met hoogen sympathicustonus, waar we een chronische adrenalinewerking mogen verwachten, wordt het optreden van longinfecties door 2 factoren bevorderd: vermeerderd vochtgehalte der bronchen en verlangzaamde trilhaarbeweging.

De invloed der expectorantia:

De taak van een deugdelijk expectorans moet het zijn deze werking tegen te gaan. Het onderzoek toonde echter

[1]) Magnus, Pflügers Arch. 108, blz. 1 (1905).

aan, dat alle expectorantia trilhaarbeweging deden ophouden. In een 1 permille oplossing *verlamden* apomorphine, emetine, salicylas natricus, NH_3, NH_4Cl het trilhaarepitheel in eenige minuten; een $^1/_5$ permilleoplossing in eenige uren, terwijl NH_3 nog in $^1/_{10}$ permille oplossing werkzaam is. Ook lijkt de beweging direct langzamer te worden. De expectorantia werken, voor zoover onderzocht, bronchodilatatorisch [1]). Het NaCl, dat in den vorm van Emser pastilles etc. eveneens als expectorans in gebruik is, werkt bronchodilatatorisch: vermeerderde NaCl concentratie geeft dilatatie, verminderd NaCl gehalte geeft bronchoconstrictie, wat ook overeenkomt met de sympathicomimetische werking van het NaCl. Het effect der expectorantia is blijkbaar zuiver palliatief. Verwijding der bronchi geeft den patiënt verlichting. De vermeerdering van het vocht in de bronchen, die we bij NaCl zeker en bij de andere expectorantia naar analogie mogen verwachten, doet hen de naam expectorantia resolventia wel met recht dragen. Zij zijn dus op hun plaats bij patiënten met vernauwde bronchi en taai sputum — d. i. bij asthma bronchiale. Maar bij patiënten met infecties der luchtwegen zijn zij zeker misplaatst. De vermeerderde lymphe levert een uitstekenden voedingsbodem voor bacterieën, terwijl de verlangzaamde trilhaarbeweging de uitbreiding der ontsteking langs de bronchen begunstigt. De concentratie der expectorantia kan in de longen niet groot zijn, maar wanneer zij groot genoeg is om de bronchen te verwijden,

---

[1]) Baehr & Pick, Arch, f. exp. Path. u. Pharm., Dl. 74, blz. 41 (1913). Trendelenburg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Dl. 69, blz. 79 (1912). Pick & Wassieky, Arch. exp. Path. u. Pharm., Dl. 80, blz. 147.

dan is zij ook groot genoeg om het trilhaar te remmen. Het ideale expectorans van deze soort is wel adrenaline.

Invloed van bacterieën: Bij proefdieren kan men experimenteel geen pneumonie opwekken door insufflatie van virulente pneumokokkenculturen in de trachea. In overeenstemming hiermee bleken de door CHAMBERLAND kaarsen gefiltreerde 1—3 dagen oude bouillonculturen van pneumokokken, staphylokokken en streptokokken de trilhaarbeweging even goed te onderhouden als versche bouillon, d.i. gedurende 24 uren. Gefiltreerde glycerinebouillon, waarin 6 weken tuberkelbacillen gekweekt waren, had evenmin eenig schadelijk effect op de trilharen. Proeven met gekookte of bij 60° gedoode bouilloncultures leverden hetzelfde resultaat op. Door de het meest bij longinfecties voorkomende bacteriesoorten, worden dus geen stoffen gevormd, die de trilhaarbeweging benadeelen. In glycerinebouillon met levende tbc. bacillen blijft de trilhaarbeweging bestaan. In bouillon met levende kokken groeien deze in dichte drommen om het weefselstukje, dat geheel uit elkaar valt en waaraan zelfs geen trilhaarcelletje te herkennen is. Het is bij deze proeven geschikt van de plasmacultures gebruik te maken, In versch plasma groeien de kokken niet door de bacteriecide werking. Bij aanwezigheid van weefsel verdwijnt deze echter. Één ccm. RINGERSCHE opl. wordt met een oogje bouilloncultuur geënt, één oogje hiervan komt in met $^2/_5$ H_2O verdund plasma en daarin het trilhaarepitheel. Na 12 uur is de trilhaarbeweging gewoonlijk verdwenen. Soms bewegen nog enkele trilharen. De afzonderlijke kokkenkolonies hebben zich tusschen de fibrine draden ontwikkeld. Soms kan zoo een kolonie losraken en door de trilhaarbeweging voortdrijven. Een dergelijke rond-

drijvende pneumokokkenkolonie bleef vasthaken aan het epitheel. De trilharen rondom stonden na een half uur stil. Toen de kolonie weer weggedreven was, begonnen zij opnieuw te bewegen. De pneumokokken produceeren blijkbaar een uiterst labiel gif, dat evenals adrenaline de trilharen doet stilstaan zonder de cellen te beschadigen. Om deze werking uit te oefenen moeten de bacterieën echter eerst gelegenheid hebben zich te ontwikkelen in de nabijheid der trilharen. Door een verhoogden symphaticustonus wordt hun die gelegenheid gegeven. Bij vermeerderde vloeistofmassa in de bronchen en alveolen, met verlangzaamde trilhaarbeweging zijn de kokken in staat door hun eigen gif de trilharen geheel tot stilstand te brengen. De patiënt, die reeds een verhoogden sympathicustonus heeft, wordt nu overstroomd met het pneumokokkengif, dat zooveel (ook in zijn labiliteit) op adrenaline gelijkt. Van de zijde van het hart en de bloedvaten, die het eerst met het gif in aanraking komen, vinden we dan ook de verschijnselen van hevige sympathicusprikkeling: excessieve tachycardie met laag chloorgehalte van het bloed (chloorretentie). Voordat het gif ook op andere organen zijn invloed kan doen gelden is het reeds uiteengevallen.

Long-
ectie bij
enaline-
iftiging:

Experimenteel kunnen we door adrenaline injecties pneumonie veroorzaken. Wanneer een konijn gedurende eenige dagen subcutane injecties van adrenaline krijgt, wordt bij sectie longontsteking gevonden. Eens waren zelfs beide longen nagenoeg geheel gehepatizeerd.

Ook door op andere wijze het verblijf der pneumokokken in de longen te verlengen, kan een pneumonie ontstaan. LAMAN en MELTZER [1]) vonden, dat zij dit bij

[1]) LAMAN en MELTZER, Jl. of exp. Med., Dl. 15, 16, 17, 18.

den hond konden teweegbrengen, door een dunne sonde tot in een der fijnste bronchi te voeren, daardoor een 10-tal ccm virulente bouilloncultuur in te spuiten en daar achteraan lucht in te blazen, zoodat de bouillon zoo ver mogelijk voortgestuwd werd. Bronchi en alveolen werden geheel met bouilloncultuur gevuld en zoo kregen de pneumokokken gelegenheid hun werking te ontplooien, voordat de cultuurvloeistof door trilhaarbeweging of resorptie verwijderd was.

Beco [1]) ging op een andere wijze te werk om de trilhaarwerking te vernielen. Hij kreeg bij zijn proefdieren pneumonie door staphylokokkenbouillon met phenol- of sublimaat, die de trilharen verlammen, in te spuiten. Ook door kokkeninjectie + vagusdoorsnijding ontstond een pneumonie.

Trilhaarbeweging wordt:

verlamd	niet (?) beïnvloed	begunstigd
NaCl, Na-acetaat	KCl, K-acetaat	$BaCl_2$
$CaCl_2$	aq. dest.	
adrenaline	filtraten van	
levende kokken	bouilloncultures v. kokken	
emetine	pilocarpine	
apomorphine	atropine	
salicylas natr.	digitalis	
NH_3, NH_4Cl	Ringersche oplossing	
chloroform		
phenol		
sublimaat		

[1]) Beco, Arch. d. Méd. exp., 1902, geciteerd in Baumgartens Jahresber.

De grens tusschen groep II en III is niet scherp te trekken.

Adrenaline verlamt dus zoowel de trilharen van het bronchiaalepitheel als de bronchoconstrictoren. Het is zeer goed mogelijk dat in een orgaan, waarvan de gladde spiervezels door sympathicus prikkeling tot contractie gebracht worden, de trilhaarbeweging na adrenaline-injectie juist tot levendiger werkzaamheid aangezet wordt. Waar klieruitvoerbuizen met trilhaarepitheel bekleed zijn, is dit weer een nieuwe complicatie bij het onderzoek naar de klierinnervatie. Zooals bekend is, brengt eenzelfde zenuwstam soms bloedvaten tot contractie en de klier tot secretie. Wanneer echter het eerste effect overweegt, kan een schijnbare vermindering der secretie plaats grijpen. Zoo ook met de trilharen: om het gevormde secreet door de slechts enkele μ breede buisjes te persen, is een zekere kracht noodig. Bij den lagen secretiedruk der meeste klieren kan de snelheid waarmee de trilharen het gevormde secreet verwijderen een belangrijke factor voor de afscheiding zijn.

HOOFDSTUK III.

Kouvatten en Longinfectie.

Rol der mikroorganismen bij het ontstaan eener longinfectie:

De pneumonie is een infectieziekte, waarbij van besmettelijkheid slechts zelden iets blijkt. AUFRECHT verklaart nooit het minste of geringste hiervan te hebben waargenomen.[1]) Bij de honderdtallen pneumonielijders, die jaarlijks in de gasthuizen verpleegd worden, komt hoogstens sporadisch een geval voor, dat de mogelijkheid van besmetting openlaat. Bovendien is voor de meeste andere infectieziekten één bepaald mikroorganisme specifiek.

Hoewel de diplococcus lanceolatus het menigvuldigst wordt aangetroffen, spelen streptococcus, staphylococcus, bac: FRIEDLÄNDER, Coli e. a. een belangrijke rol in longinfecties.[2]) Wanneer gunstige omstandigheden hiervoor geschapen werden kon experimenteel pneumonie zelfs veroorzaakt worden door bac. megatherium, prodigiosus en pyocyaneus.[3]) Bij den mensch komen deze laatste

[1]) AUFRECHT in Nothnagels, Handb. d. spec. Path. u. Ther.

[2]) DÜRCK, Arch. f. klin. Med. 58, 368 (1897). VETTER, Arch. d. méd. exp. et d' anal. path. 1892, no. 1. v. BESSER, ZIEGLERS Beiträge, Dl. 6 (1889).

[3]) MELTZER, t. a. p.

normaliter in de luchtwegen niet voor, vandaar, dat ze nooit als pneumonieveroorzakers optreden.

Gewone pneumokokken vindt men steeds in mond, neus en bronchen. Zelfs werd de diplokokkus pneumoniae het eerst in het normale sputum gevonden [1]) en ontving den naam van microkokkus Pasteuri, voordat zijn pathogene kwaliteiten bekend waren.

van het trilhaar stheel:

De ernstige verschijnselen der pneumonie worden door de giften der mikro-organismen veroorzaakt, doch deze alleen zijn niet voldoende voor het ontstaan ervan. Hiervoor is noodig, dat door verlangzaamde trilhaarbeweging en vloeistofstagnatie in de bronchen de bacterieën gelegenheid krijgen zich te ontwikkelen. Experimenteel is die het gemakkelijkst te verkrijgen door gelijktijdig met de micro-organismen etsende stoffen als melkzuur, phenol en sublimaat te injiceeren.[2]) Dat sommige onderzoekers op deze wijze toch geen pneumonie konden veroorzaken, zegt weinig; de longen waren kiemvrij of de micro-organismen hadden slechts zoo geringe virulentie dat zij ondanks de gunstige voorwaarden voor hunne ontwikkeling gephagocyteerd werden.

Op dezelfde wijze werkt stofinhalatie. Het somtijds hooge Ca-gehalte speelt naast de mechanische prikkeling een rol. Wanneer het stof bovendien nog uit ongebluschte kalk bestaat, zooals dat van de thomasslakkenmeelfabrieken, is er alle kans op het veroorzaken van een pneumonie [3]). De stofplaag kan zelfs een pseudo-epidemie van longontsteking doen optreden, zooals v. Kranz op-

---

[1]) Pasteur, Bull. d. l'Ac. d. Méd. 1881.

[2]) Beco Arch. d. méd. exp. 1902 no. 51, ref. in Baumg. Jahresber. 1902.

[3]) Ehrhardt, Festschr. d. Ver. Pfalz. Arzte gecit. n. Dürck. Arch. f. de Med. 58, 368.

merkte, die een zware pneumonieëpidemie in Wesel gedurende de zeer droge maand April 1875, na de eerste regenbui zag verdwijnen [1]).

Invloed van NaCl op den sympathicustonus.

Ook door NaCl en verhoogden sympathicustonus kunnen trilharen en vochtgehalte in ongunstigen zin beïnvloed worden. Nu lijkt een NaCl dosis van 2—3 g. per K.G. zooals in het experiment gebruikt, wel veel; voor een mensch van 70 K.G zou dit 140—210 g. moeten zijn. In soldatenkeukens vond Hülse [2]). dat 25—30 g. NaCl per man verbruikt werd. Maar bij 3 g. NaCl per K.G. konijn ontstaat in het grootste deel der gevallen een longinfectie. Bij een gebruik van 30 g. zout per dag zullen slechts zij die een bijzonder hoogen sympathicustonus hebben bij aanwezigheid van voldoend virulente bacterieën een ontsteking krijgen. Niet onmogelijk speelt het aanzienlijke NaCl gebruik in de Duitsche militaire keukens een rol bij het betrekkelijk hooge percentage pneumonieën in dat leger.

Spontane tonusschommelingen.

Ook op andere wijze dan door NaCl-toevoer kan de sympathicus-tonus verhoogd worden. Geheel spontane schommelingen komen voor. Dit kon Einthoven [3]) bij de bronchen aantoonen. Trendelenburg [4]) vond, dat elke temperatuursverandering eene bronchodilatatie d.i. verhooging van den sympathicustonus gaf. Schommelingen van den vagustonus door onbeduidende oorzaken of zonder oorzaak zijn in den vorm van asthma-aanvallen welbekend. Nu zijn er bij de croupeuze pneumonie zeker omstandigheden, die op een invloed der zenuwen wijzen.

---

[1]) v. Kranz, Vierteljahrschr. f. gerichtl. Medicin.
[2]) Hülse, Virch. Arch. 225–3 (1918).
[3]) Einthoven, Pflüg. Arch. 51, 367 (1897).
[4]) Trendelenburg, Arch. f. exp. Path. u. Ther. 69, 79 (1912).

Dikwijls treedt zij op na hevige gemoedsbewegingen, die zich ook op andere wijze door prikkelingsverschijnselen op het gebied van den sympathicus uiten. De anatomische uitbreiding betreft veelal juist een lobus. Over de verdeeling der sympathicusvezelen in de longen is weinig bekend, maar het is wel waarschijnlijker, dat deze zich aan anatomische grenzen zullen storen, dan dat bacterieën dit doen. In aansluiting aan zware traumata ontstaat soms een pneumonie. Wiens plexus solaris wel eens met den vuist van een tegenstander in aanraking geweest is, is overtuigd van den invloed van mechanische insulten op den sympathicus. Natuurlijk kunnen bloeduitstortingen in de longen evenzeer het ontstaan van infecties bevorderen.

ogvlakte-neumo-nieën.

Met de hoogte boven den zeespiegel neemt het aantal pneumonieën toe.[1]) Op de hoogvlakte van Mexico bedraagt het zelfs 13,2 % van alle sterfgevallen, terwijl de longontsteking in het lage kustland nagenoeg onbekend is. Ook in de Zwitsersche Alpen, Castilië, het Atlasgebergte, de Himalaya en Abessynië behoort de pneumonie tot de meest gevreesde ziekten. Er zijn hier twee factoren in het spel, 1° de koude, 2° de verminderde luchtdruk. Het effect van deze laatste moet gezocht worden in eene verhooging van de sympathicustonus. De hoogte-hyperglobulie is een bekend verschijnsel; ook na adrenaline-injectie neemt het erythrocytengehalte van het bloed toe. Verder vinden we verhoogden systolischen bloeddruk, versnelde pols en verhoogde temperatuur[2]), alle uitingen van sympathicusprikkeling. Experimenteel kon ik geen verschijnselen van verhoogden sympathi-

[1]) G. Sticker, Erkaltüngskrankheiten u. Kälteschaden, Berlin 1916.
[2]) E. S. Sundstroem, Publication of the University of California 1919.

custonus vaststellen in den vorm van een verminderd chloorgehalte van het bloedserum, wanneer de dieren gedurende eenige uren onder een glazen klok bij een druk van 250 m.M. kwik kwamen. Dit was waarschijnlijk te kort. De verschijnselen bij menschen openbaren zich ook pas na een verblijf van eenige dagen op hoogten boven 3000 M.

Invloed van afkoeling op stofwisseling

Bij het ontstaan van pneumonie, werkt ook de lagere temperatuur mede. De koude en het kouvatten hebben, sinds HIPPOKRATES sprak van de διάθεσις βευματική ἢ καταββάδης in het koude jaargetijde vooraan gestaan onder de ziekteoorzaken. Alleen in de laatste 30 jaar is deze opvatting wat op den achtergrond geraakt onder den invloed der ontdekkingen van PASTEUR en KOCH. In den volksmond is kouvatten de oorzaak par excellence gebleven voor alle mogelijke aandoeningen van de luchtwegen. Waarin kan nu deze invloed van de kou of afkoeling liggen? Buiten het lichaam houdt de trilhaarbeweging direct op, wanneer de cel in koud water gebracht wordt. Maar dit is een geheel andere wijze van afkoeling, dan in het lichaam. Daar wordt de cel slechts aan een zijde door lucht afgekoeld, terwijl de drie andere zijden met de warme lichaamsvochten in aanraking zijn. Ik kan dan ook niet met YEO [1]) meegaan, die meent, dat de koude lucht de trilhaarcellen verlamt. In geen geval kon men pneumonie veroorzaken door de proefdieren koude lucht te doen inademen [2]). Belangrijk kan deze afkoeling trouwens nooit zijn; lucht van 10—12° is bij de bifurcatie reeds tot 37° verwarmd.

Maar op andere wijze beïnvloedt afkoeling wel degelijk

[1]) YEO, Medical Times 1884.

[2]) HEIDENHAIN VIRCHOWS ARCHIV, 77, 1877. PURCK t. o. p.

het lichaam. Dit wordt niet eenvoudig physisch door een verlaagde temperatuur van het organisme bereikt. Integendeel: wanneer men een konijn gedurende eenige minuten in water van 0° houdt kan de temperatuur van ± 38,5° tot 36° zinken, maar daarna stijgt zij alras tot 40° en hooger. Door niet te sterke afkoeling kan de initiale daling geheel voorkomen worden. Dat dit ook bij menschen het geval is, bewees CHODOUNSKY [1]) in stoutmoedige autoexperimenten. Na gedurende eenige minuten een koud bad van 8° C. te hebben genomen ging hij geheel naakt en nat voor het raam in den tocht staan, bij een temperatuur van 4° C. Zijn lichaamstemperatuur steeg daarbij van 36,4° tot 37,95° C. In talrijke overeenkomstige proefnemingen kreeg hij gelijke uitkomsten. STRICKER (t. a. p.) liet een jongen van 9 jaar, „nur von Schwimmhosen bekleidet" een „luchtbad" nemen bij matigen wind en een temperatuur van 9° C. Na 1/4 uur was de lichaamstemperatuur van 36,8° tot 37,7° gestegen en na een half uur tot 38,2°. Des avonds was de temperatuur weer normaal. Geen van beiden ondervonden hiervan schadelijke gevolgen. CHODOUNSKY meent hieruit te kunnen afleiden, dat het z.g. kouvatten geen beteekenis als ziekteoorzaak heeft.

Zooals we zullen zien, moet afkoeling als een sympathicusprikkeling beschouwd worden. Personen met een gemakkelijk prikkelbaren longsympathicus zullen op eene afkoeling als boven beschreven met een longinfectie kunnen reageeren. Indien een der takken een verhoogden tonus of prikkelbaarheid heeft zal in de door dien tak verzorgden lobus een pneumonie of bronchitis ontstaan.

---

[1]) CHODOUNSKY, Erkältung und Erkältungskrankheiten, Wien 1907.

Ik zou echter niet graag de verantwoordelijkheid op mij nemen in een groote proefserie het bestaan van menschen met een dergelijken prikkelbaren longsympathicus aan te toonen.

Temperatuursverhooging is, zooals we gezien hebben [1]) eene uiting van verhoogden sympathicustonus en wordt o.a. door adrenaline en NaCl oplossing veroorzaakt.

Deze adrenalinekoorts wordt niet veroorzaakt door vaatcontractie en daarop volgende geringere warmteafgifte, zooals blijkt uit de proeven van Cloetta en Waser [2]) die vaststelden dat de temperatuursstijging in de hersenen begint.

Bij afkoeling worden nog andere symptomen gevonden, die door sympathicus prikkeling te verklaren zijn. Bekend is de albuminuria a frigore. Faber [3]) vond bij 16 van 27 personen, die gewoon waren ook 's winters koude baden te nemen, daarna sporen eiwit en cylinders in de urine. Ook NaCl en adrenaline kunnen albuminurie veroorzaken. Een glykosuria a frigore is evenzeer bekend. Van Noorden verbiedt den lijders aan diabetes daarom de zeebaden. Hoppe Seyler beschreef een vagantenglykosurie. Landloopers die aan koude weersgesteldheid blootgesteld waren vertoonden bij opname glykosurie. Na eenige dagen goede verpleging verdween deze en bevatte de urine zelfs na een gift van 50 g. glukose geen reduceerende stoffen. Forensisch medisch wordt de lever van bevrorenen suikervrij gevonden [4]).

---

[1]) Zie Hoofdstuk II.

[2]) Cloetta en Waser, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Dl. 79 (1911).

[3]) Faber, D. med. Wochensch. 1911, blz. 475. Giese, Vierteljahrschr. f. gerichtl. Med. 1901.

[4]) Sticker t. a. p.

FREUND en MARCHAND [1]) vonden, dat na afkoeling hyperglykaemie ontstaat. Teleologisch kan deze verklaard worden door de groote warmteafgifte. Maar dit zegt niets over de wijze, waarop de hyperglykaemie ontstaat. Naar analogie met die bij infectieziekten, adrenaline en NaCl, mogen we hier verwachten, dat het sympathisch zenuwstelsel de directe oorzaak is. De afkoelingssymptomen: koorts, albuminurie, glykosurie, versnelde pols en ademhaling zijn alle uitingen van sympathicus prikkeling.

De invloed op de huid bestaat aanvankelijk in verbleeking met contractie der huidvaten en vorming van kippenvel. (Dat de cutis anserina ook een gevolg van sympathicus prikkeling is, zag ik eens zeer fraai bij een asthmapatiënt, die juist boven de plaats der adrenalineinjectie een circumscripte plek kippevel kreeg.) Na genoegzame afkoeling gaat de bleekheid in roodheid over en verdwijnt het kippevel. Op de sympathicus-prikkeling volgt de verlamming. Dit *tweede stadium* valt niet meer onder het begrip kouvatten, maar is reeds een begin van bevriezing. De verdediging van het organisme tegen afkoeling door contractie der huidvaten houdt hier op.

Bij bijzonder gevoelige menschen vindt men bij scherpe kou bovendien profuse afscheiding uit neus en traanklieren. Van de innervatie der neus slijmklieren is niets bekend. De traanklieren beginnen door pilocarpine te secerneeren. Prikkeling van den sympathicus en adrenaline veroorzaken eveneens traansecretie. [2])

Van de tracheaalklieren is al even weinig bekend. Onder den invloed van kou op een ander deel van het

---

[1]) FREUND und MARCHAND, Deutsche med. Woch. 1913, blz. 1707.

[2]) BIEDL t. a. p.

lichaam beginnen zij slijm af te zonderen [1]). Door adrenaline en NaCl wordt het slijmvlies eveneens hyperaemisch, maar toch schijnt ook pilocarpine secretie te kunnen veroorzaken. Bij het asthma bronchiale, waar een verhoogden tonus (van den vagus) in de long moet worden aangenomen, vindt men weinig en taai sputum. Bij gebrek aan nauwkeurige gegevens moeten wij deze kwestie verder laten rusten.

Chloorgehalte van het serum na afkoeling.

Op de chloorstofwisseling werkt afkoeling in denzelfden zin als adrenaline. Het chloorgehalte van het serum wordt lager. In de proefnemingen duurde de afkoeling van 1—20 minuten. Bij een konijn dat 50 minuten in ijswater gehouden werd, was het chloorgehalte zeer sterk verhoogd. Het dier stierf eenige oogenblikken later.

Konijn afgekoeld gedurende	15 min.	5 min.	5 min.	50 min.
Chloorgehalte serum . .	6,25	6,4	6,35	6,4
id. na afkoeling in water van 0°. . . .	5, 7	5,4	5, 6	10,0 ‰

Verwarming in een bad van 45° had geenerlei uitwerking op het chloorgehalte

Anatomische veranderingen na afkoeling.

Bij de sectie van door bevriezing gestorven menschen of dieren vindt men een sterke hyperaemie van de longen met bloedingen; bovendien een sereus exsudaat in de luchtwegen en de pleuraholte. [2]) Het geheel gelijkt veel op een engouement, het voorstadium der croupeuse pneumonie. In de maag zijn haemorrhagische erosies. Indien we de dieren niet den bevriezingsdood doen sterven, maar ze elken dag gedurende korten tijd afkoelen, zoodat de lichaamstemperatuur niet zinkt, vinden

[1]) A. Lode, Arch. f. Hyg. 28, 4.

[2]) Walther, Virchows Archiv 25 (1862). Giesl t. a. p.

wij bij sectie toch dezelfde verschijnselen. Alleen met dit verschil, dat inplaats van het sereuze exsudaat in de longen een bronchiolitis met beginnende desquamatie van het alveolair epitheel gevonden wordt. Pneumonieën na voorafgaande afkoeling waren ook reeds door vroegere onderzoekers gezien.[1]) Wat echter weer opvalt is de overeenkomst der verschijnselen na adrenaline of NaCl vergiftiging gevonden:

Overeenkomst in werking tusschen NaCl, adrenaline en afkoeling.

Long.	Pleuraholte.	Maag.	Chloorgehalte der weefsels.	Temperatuur.	Glykosurie en albuminurie.
Adrenaline: oedeem en bloedingen longinfectie	transsudaat	haemorrhag. erosies.	verhoogd	verhoogd	+
NaCl: id.	id.	id.	id.	id.	+
Afkoeling: id.	id.	id.	id.	id.	+

Ik geloof dat we gerust mogen zeggen, dat een afkoeling zich in de eerste plaats uit door prikkelingsverschijnselen van den sympathicus. Er zijn echter eenige verschijnselen, die er op wijzen, dat hierop een verlamming zou volgen. Bij prikkeling van den sympathicus op drie verschillende wijzen, door afkoeling, NaCl en adrenaline, werden steeds weer bij een deel der proefdieren longinfecties gevonden. De uitgebreidste pneumonieën kwamen voor bij adrenaline vergiftiging. In overeenstemming hiermee is adrenaline een specifiek gif voor alle sympathicusvezels. Niet specifieke prikkels als NaCl en afkoeling hebben alleen invloed op de

[1]) Lipari, Lyon Médical 1870 (D. m. W. 1890). Dürck t. a. p.

meest prikkelbare deelen van het vegetatiëve zenuwstelsel. Het is mogelijk, dat lang aanhoudende afkoeling ook den parasympathicus prikkelt. Maar klaarblijkelijk reageert de sympathicus veel intensiever op koudeprikkels dan de vagus. De invloed op de stofwisseling komt geheel overeen met een sympathicusprikkeling. Bij personen of dieren met zeer prikkelbaren parasympathicus is het mogelijk, dat de uitkomsten der proefnemingen anders zullen uitvallen dan bij het konijn. Bij de cavia zag ik enkele aanduidingen, dat hier door afkoeling ook de vagus geprikkeld wordt.

Verband mineraalstofwisseling en longinfectie bij kinderen.

Kinderen hebben een bijzonder gevoelig vegetatief zenuwstelsel, dat zeer gemakkelijk reageert [1]). Hun labiel temperatuursevenwicht wijst hier trouwens reeds op. Bekend is het gemak, waarmee zich bij hen bronchopneumonieën ontwikkelen. Geringe afkoeling, gebruik van minerale wateren veroorzaakt reeds koorts. Een voeding die te veel NaCl bevat verhoogt den sympathicustonus. Hoeveelheden van 0,06 G. per K.G. zijn hiervoor voldoende [2]) Koemelk bevat ongeveer 4 × meer Na dan vrouwenmelk, terwijl bij de bereiding van pap e. d. varieerende hoeveelheden keukenzout gebruikt worden. De hoeveelheid NaCl van 0,06 G. per K.G. is voor een zuigeling van 5 K.G. reeds bevat in 300 G. koemelk. Wanneer de melk niet voldoende verdund gebruikt of het zout met wat kwistige hand door de pap gedaan wordt, veroorzaakt men hiermee een voedingsstoornis bij de zuigeling, die zich uit in een aanleg voor longinfecties. Zij die een moeilijk prikkelbaren longsympathicus, of een hoogen vagustonus bezitten, zullen

[1]) Lehmann, Zs. f. klin. Med. 81, 52 (1914).

[2]) Dandsohn & Friedemann t. a. p.

misschien geen schadelijke gevolgen ondervinden. Onder de anderen vindt men de lijders aan bronchitis, bronchiolitis en bronchopneumonieën. In overeenstemming hiermee moeten wij bij de patientjes met chronische longaandoeningen een laag chloorgehalte van het serum verwachten. Bij 5 patientjes van de Kinderkliniek bepaalde ik dit chloorgehalte.

1°. M. W., 2 jaar oud, impetigo, bronchitis over beide pulmonen, op enkele plaatsen klinkende rhonchi, rhachitis. Temp. 37,3°—37,2°. Chloorgehalte serum 5,9 °/₀₀.

2°. A. W. W., 2 jaar oud, impetigo, bronchitis over beide pulmonen, enkele klinkende rhonchi, rhachitis. Temp. 37°—36,9°. Chloorgehalte serum 6,3 °/₀₀.

3°. J. B., 3 jaar. Een jaar geleden bronchitis. Beide pulmonen diffuze rhonchi, op enkele plaatsen klinkend. Rhachitis. Temp. 36,9°—37,7°. Chloorgehalte serum 5,7 °/₀₀.

4°. W. B., 3 jaar. Vroeger reeds aan de longen gehad. Bronchitische geruischen, demping. Rhachitis. Temp. 36,8°—37,4°. Chloorgehalte serum 5,7 °/₀₀.

5°. A. B., lijdt aan chronische diarrhee. Temp. norm. Chloorgehalte serum 6,3 °/₀₀.

Bij drie van de patientjes aan bronchitis etc. vinden we een chloorgehalte van 5,7—5.9 °/₀₀. Door de geringe temperatuurs-verhooging tot 37,5 kan dit lage chloorgehalte wel niet verklaard worden. Bij den contrôle-patient daarentegen 6,3 °/₀₀. Deze zelfde waarde wordt gevonden bij No. 2, het tweelingsbroertje van M. W. Deze bleef

in leven, terwijl het broertje met een laag zoutgehalte in het serum overleden is. Van deze beide kinderen mag men verwachten, dat ze aan dezelfde schadelijke invloeden hebben blootgestaan en hetzelfde voedsel gebruikt hebben. Bij den een echter was de parasympathicus tegen zijn taak om de schadelijke invloeden van de sympathicus-prikkeling te neutraliseeren opgewassen, getuige het normale chloorgehalte van het serum.

Resumeerende, hebben wij aangetoond 1°. *dat afkoeling en NaCl sympathicus-prikkels zijn* 2°. *dat prikkeling van den sympathicus de dispositie voor het ontstaan van pneumonie schept.* Door kouvatten wordt de trilhaarbeweging verlangzaamd en de hoeveelheid vocht in de luchtwegen vermeerderd. Hierdoor krijgen de steeds aanwezige mikroörganismen de gelegenheid zich te ontwikkelen en longinfectie te veroorzaken.

Drenkeling-pneumonie.

De beruchte drenkelingpneumonieën worden gewoonlijk verklaard door aspiratie van bacteriehoudend water. Waar wij weten, dat de luchtwegen normaliter steeds pathogene mikroörganismen bevatten, klinkt dit eenigszins vreemd. Aspiratie van geheele bouillonculturen gaf geen pneumonie, en enkele druppels water met millioenen malen minder mikroben zouden dat wel doen? Waarschijnlijker is, dat de intensieve afkoeling bij submersie een rol speelt. Hierdoor wordt de trilhaarbeweging verlangzaamd, en voor een goeden voedingsbodem gezorgd. De aspiratie van infectieus water zorgt er voor, dat overal de kokken aanwezig zijn om van de gunstige omstandigheden te profiteeren.

Vagus-pneumonie.

Evenzoo bij de vaguspneumonieën, gewoonlijk verslikpneumonie genaamd. Wanneer een vreemd lichaam in de longen komt, kan dit aanleiding geven tot een abces

of zelfs tot gangraen vorming, evenals dit overal in het lichaam geschiedt. Dat zich van hieruit geen ontsteking over het geheele orgaan uitbreidt, daarvoor zorgen trilharen en leukocyten. Na doorgesneden vagus werkt alleen de sympathicustonus op de eersten. Een verhooging van dezen tonus zal zich na doorgesneden vagi duidelijker doen gevoelen dan normaal, evenals dit b.v. aan het hart het geval is. Hierdoor worden de omstandigheden voor het ontstaan van een pneumonie geschapen.

Zoowel bij de aspiratie als bij de slikpneumonie ontstaat door sympathicusprikkeling de dispositie voor het verkrijgen der longontsteking.

HOOFDSTUK IV.

Het asthma bronchiale.

Theorieën. De theorieën over het ontstaan van asthma bronchiale zijn in twee groepen te verdeelen. De eerste bevat die, welke v.n. de aetiologie d.i. de kausale genese betreffen. Hiertoe hooren de theorieën die de schuld van het bestaan van asthma geven aan anaphylaxie, verkeerd orgaangevoel, afwijkingen in het neusslijmvlies of aan de tonsillen, gezwollen tuberkuleuze lymphklieren die op den vagus drukken, obstipatie, darmparasieten, uterusaandoeningen, ofwel die door namen als vagus- neurose, sexuaalneurose etc. een verklaring willen geven.

De tweede categorie, die hier v.n. besproken zal worden behandelt de formeele genese, d.i. dus de weg langs welke de bovenvermelde oorzaken de verschijnselen van asthma bronchiale zullen opwekken. Hiertoe behooren in de eerste plaats twee theorieën, die v.d. bronchiaalkramp (het eerst verdedigd door Willis 1682) en die van de slijmvlieszwelling. De eerste werd in Frankrijk door Trousseau [1]) en later in Duitschland door Biermer [2])

[1]) Trousseau, Clin. Médicale II, zie ook Medicinische Klinik II.
[2]) Biermer, Volkmans Vorträge 1870.

verdedigd. DONDERS [1]) heeft er op gewezen, dat de bronchiaal-spieren een zekeren tonus hebben, EINTHOVEN [2]) toonde aan, dat zij door vagusprikkeling tot contractie gebracht kunnen worden. Theoretisch was dus de mogelijkheid van ademnood door bronchoconstrictie bewezen. Als gevolg krijgt men een vergroot longvolume zooals bij de anaphylaktische bronchiaalkramp der cavia blijkt. Naar analogie mogen we bij asthma bronchiale overeenkomstige verhoudingen verwachten. Hierbij komen nog zeer zwaarwegende pharmakologische argumenten. Stoffen, die de bronchiaalspieren tot contractie brengen als muscarine veroorzaken asthma, terwijl stoffen die bronchodilatatie veroorzaken, zooals adrenaline en atropine den aanval kunnen coupeeren.

De 2de theorie, de zwelling van het bronchiaalslijmvlies werd v.n. door BRETONNEAU [3]) en WEBER [4]) verdedigd; ook behoort de catarrhus acutissimus van TRAUBE hier toe. Deze theorie berust 1°. op het feit, dat asthmalijders een weinig taai sputum opgeven, 2°. op de uitkomsten van het onderzoek met den bronchoscoop. Wat het eerste betreft worden de crachats perlés van LAËNNEC inderdaad vrij regelmatig aangetroffen. Maar de minimale hoeveelheden, die tijdens en na den aanval geëxpectoreerd worden zijn niet voldoende om een verstopping van *al* de bronchi te verklaren. Het begin der expectoratie en het ophouden van den aanval vallen trouwens niet altijd samen. Indien niet alle bronchi verstopt waren, zou men inplaats van de exspiratorische dyspnoë een

---

[1]) DONDERS, Beitr. z. Mechan. d. Respiration.
[2]) EINTHOVEN, t. a. p.
[3]) BRETONNEAU gecit. u. TROUSSEAU.
[4]) WEBER, Arch. f. Anat. u. Physiol. (Physiol. Abt.) 1910.

eenvoudige compensatorische tachypnoë aantreffen. Een betrekkelijk klein deel van het longoppervlak kan dan op den duur voldoende voor de zuurstofwisseling zijn. Vernauwing of afsluiting van enkele bronchi door slijmvlieszwelling geeft atelektase inplaats van een vermeerderd longvolumen. Bij de slijmvlieszwellingen door bronchiolitis wordt deze dan ook inderdaad gevonden.

Het resultaat van het bronchoscopisch onderzoek varieerde. In sommige gevallen werd een *volkomen normaal* slijmvlies [1)] [3)] [4)] aangetroffen, de zwelling is dus niet noodzakelijk voor het ontstaan van een aanval. In andere gevallen was het rood en gezwollen [2)], of livide en gezwollen [3)] of wel alleen rood [4)], alweer een bewijs, dat hier niet een bepaald vasomotorisch proces in het spel is. Dat het tracheaal- en bronchiaalslijmvlies dikwijls ontstoken is, behoeft niet te verwonderen, waar men weet dat de meeste asthmalijders ter verlichting allerhande fumatoria gebruiken, als asthmasigaren, cigaretten en pijpen, asthmakruiden, asthmapapier, asthmakaarsen, asthmarookpastilles etc. etc. Om beter te branden worden deze meest in salpeteroplossing gedrenkt, en de scherpe dampen hiervan zijn volkomen voldoende om een bronchitis te veroorzaken. Hierbij komt nog de mechanische prikkeling door de geforceerde inspiraties. Het is eerder bevreemdend, dat men deze ontsteking zoo zelden en dan slechts in geringe mate vindt. Met het ophouden van den aanval zijn meest alle rhonchi als met tooverslag

---

[1)] v. Schötter, (1906) Klinik d. Bronchoscopie.

[2)] Stoenk, Mitt. uber Bronchialasthma, 1875 (gecit. u. Siegel).

[3)] Norstwy, 1907, Internat. Centralbl. f. Laryngologie.

[4)] Ephraïm, 1910, Berl. klin. Woch. 1909, 443 en 44. Korgr. f. jur. Med. 1910.

verdwenen. Of intusschen een geringe zwelling van het bronchiaalslijmvlies plaats heeft, valt niet geheel uit te sluiten. Onbekendheid met de normale innervatie van bronchiaalslijmvlies en klieren maakt het onmogelijk op pharmacologische gronden een conclusie te trekken. De typische vondsten van Curschmannsche spiralen en Charcotsche kristallen, doen ons echter vermoeden, dat behalve de bronchiaalspieren ook het slijmvlies wel eenigerlei invloed van den asthma-aanval ondervindt, die zich echter niet noodzakelijkerwijs in een zwelling behoeft te uiten. Bestaat deze, dan zal reeds een geringe contractie der bronchiaalspieren voldoende zijn om de asthma-aanval op te wekken. Maar hoe dit ook zij, een onweerlegbaar feit is, dat sympathicomimetische pharmaka den aanval doen ophouden.

handeling r asthma-anvallen.

Indien een slijmvlieszwelling aanwezig is, moeten we aannemen, dat deze eveneens door den sympathicus wordt opgeheven, of dat haar invloed op het bronchiaal lumen geheel te verwaarloozen is tegenover de vernauwing door bronchoconstrictie Volkomen zeker is slechts dit, dat men door sympathicusprikkeling een asthma-aanval kan coupeeren. Bij den asthmaticus overheerscht de vagustonus of doordat hij werkelijk verhoogd is, of door een te lagen sympathicustonus. Ik was in de gelegenheid in den loop van een jaar bij een asthmalijder ruim 50 aanvallen waar te nemen; $^4/_5$ deel hiervan kon door adrenaline injectie beëindigd worden. Bij de resteerende aanvallen had adrenaline geen afdoende gevolg, dat dan door inwendig gebruik van 0,5 mg. atropine of door een der bovengenoemde fumatoria verkregen kon worden; zooals bekend bevatten deze alle stramoniumbladeren en berust hun effect waarschijnlijk op het atropinegehalte

hiervan. Het beste voldeed nog de charta antasthmatica uit de Nederlandsche Pharmacopee, welke het minst prikkelend werkte op het bronchiaalslijmvlies.

Temperatuursverhooging bij den asthmalijder.

Waar we dus bij patiënten lijdende aan asthma bronchiale een overwegen van den vagustonus mogen aannemen, zoeken we ook naar de algemeene verschijnselen daarvan. Deze zijn deels negatieve n. l. het ontbreken van glykosurie, albuminurie, temperatuursverhooging en longoedeem. Bij enkele patiënten komt wel temperatuursverhooging voor; het best is dit te verklaren, door aan te nemen, dat de asthma-aanvallen dan veroorzaakt werden door zwelling der tracheobronchiale lymphklieren. De temperatuursverhooging (die meest gering is) moet hier geweten worden aan de tuberkuleuze infectie. Deze tuberculeuze asthma komt slechts in het beginstadium voor; bij verder voortgeschreden tbc, vindt men geen asthma-aanvallen, hoewel het longproces veel uitgebreider is. De bacteriegiften zijn in het algemeen sympathicotroop, wat tot uiting komt in verhoogde temperatuur, versnelde pols, albuminurie etc. Op den duur winnen deze het van den verhoogden vagustonus, aan welke een gunstige beteekenis voor het ziekteproces moet worden toegeschreven, daar hij de door de sympathicusprikkeling veroorzaakte verlangzaming der trilhaarbeweging tegengaat. Febris tollit spasmum haalde Dünges [1]) aan, als bewijs dat reeds lang bekend was, hoe verhoogde lichaamstemperatuur den asthma aanval coupeeren kan. Goldsmidt [2]) zegt, dat door een temperatuur boven 38° elke aanval beëindigd wordt. Trousseau vertelt van een ernstigen asthmalijder, die sinds jaren niet meer in

[1]) Dünges, Deutsche med. Woch. 1904, no. 46.

[2]) Goldschmidt, Asthma, 1⁰ Aufl. München 1910.

bed kon liggen, maar tijdens een zware bronchopneumonie niet alleen geen spoor van asthma bespeurde, maar zelfs plat op den rug lag. SIEGEL [1]) vermeldt eenige gevallen, waar tijdens een langdurige koortsige ziekte de aanvallen geheel onderbroken werden, zoodat men reeds aan genezing geloofde. Na afloop der ziekte begonnen zij echter opnieuw. Zelf kon ik een patient waarnemen, waar de aanval prompt beëindigd werd door een acuut beginnende angina follicularis, met temperatuursverhooging tot 40°. Hiertegenover staat het geval van A. FRÄNKEL, die tijdens een pneumonie toch aanvallen zag. De tijdens de koorts verhoogde sympathicustonus was hier blijkbaar niet in staat den verhoogden vagustonus te overwinnen.

Op grond van zijne waarnemingen over den gunstigen invloed van verhoogden lichaamstemperatuur behandelde GOLDSCHMIDT [2]) zijne patienten met stoombaden. De door STRÜMPELL [3]) vermelde goede resultaten met gloeilichtbaden moeten misschien ook op rekening der temperatuursverhooging geschreven worden.

Bij verhoogden sympathicustonus vinden we longoedeem; in tegenstelling hiermede moeten we bij verhoogden vagustonus een verminderden lymphstroom aannemen. Op den duur moet de voeding van de long hieronder lijden. Als tastbaar gevólg hiervan vinden we het emphyseem bij den chronischen asthmalijder.

De positieve teekenen van verhoogden vagustonus zijn versnelde trilhaarbeweging en verhoogd chloorge-

---

1) SIEGEL, Das Asthma, Jena 1912.

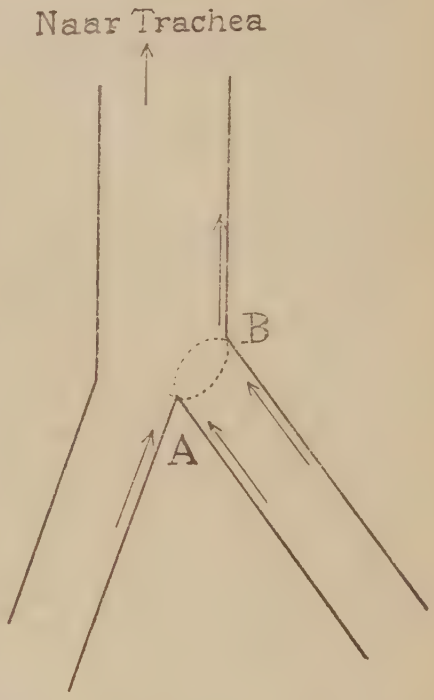
2) GOLDSCHMIDT, t. a. p.

3) STRÜMPELL, Medic. Klinik 1910, n°. 23.

halte van het bloedserum; en bovendien nog het vernauwde bronchiaallumen. Voor rekening van de eerste komen misschien de z.g Curschmannsche spiralen.

Wijze van ontstaan der Curschmannsche spiralen.

Waar twee bronchi zich met elkaar vereenigen, moet het slijmvlies van den eenen bronchus in dat van den anderen overgaan. De trilhaarstroom heeft echter slechts gedeeltelijk dezelfde richting. In de teekening kan het door de trilharen voortgestuwde slijm bij B ongestoord zijn weg vervolgen; bij A ontmoeten twee tegengestelde stroomen elkaar. Onder den invloed hiervan zal het slijm een eindweegs zich langs den lijn, waar de slijmvliezen der beide bronchi in elkaar overgaan,



voortbewegen. Wanneer het slijm taai genoeg is, om den zoodoenden verkregen vorm te bewaren (een conditio sine qua non voor het ontstaan der spiralen), zal het slijm dat langs de twee zijden van den gestippelden ellips voortbewogen wordt, de beide spiraaldraden vormen. Het bronchiaalsecreet dat bij B direct zijn weg vervolgen kan vormt den centraaldraad. Op deze wijze is voor de vorming der Curschmannsche spiralen slechts noodig 1ste taai slijm en 2de eene krachtige trilhaarbeweging. Beide condities zijn bij den asthma-aanval vervuld.

**chloor-
ıalte van
t serum
den asth-
ıpatient**

Het tweede positieve verschijnsel van overwegenden vagustonus, verhoogd chloorgehalte van het serum, wordt tijdens den aanval gewoonlijk gevonden. Een patient, die in een chronisch asthmatischen toestand verkeerde, met dagelijks een of meer aanvallen had gedurende deze periode een chloorgehalte van het bloed van 6,4 $^0/_{00}$. Eenige weken later in een aanvalvrijen tijd slechts 5,9 $^0/_{00}$. De zout uitscheiding in de urine was tegelijkertijd als volgt:

Datum.	Uitscheiding in urine.	Percentage NaCl. in urine	Toestand.
29 Juni	11,25	0,75	2 aanvallen
30 „	18,55	1,06	1 aanval
1 Juli	24,10	1,30	2 aanvallen
2 „	18,45	1,23	2 „
3 „	21,87	1,25	1 aanval
4 „	14,30	1,1	geen aanval
5 „	16,80	1,12	„ „
6 „	16,90	1,30	„ „
7 „	11,68	1,46	„ „

Op de 5 dagen met asthma-aanvallen werd gemiddeld 18,8 g. Nacl met de urine uitgescheiden, tijdens de 4 dagen daarna gemiddeld 14,9 g. Dat is per dag nagenoeg 4 g. minder. Gedurende de 5 aanvaldagen is dus een extra hoeveelheid NaCl van 20 g. uitgescheiden. In een volgende periode kreeg deze patiënt een uniform chloorarm dieet, om toevallige variaties in de NaCl uitscheiding door het gebruikte voedsel uit te sluiten. Waar de meeste patienten, op aanvalsdagen zeer weinig eten, kan hierdoor trouwens de hooge chlooruitscheiding niet verklaard worden.

Datum.	Hoeveelheid uitgescheiden NaCl.	Percentage in %.	Toestand.
15 Juli	6,24	0,39	
16 „	8,19	0,39	
17 „	7,32	0,61	
18 „	10,71	0,51	
19 „	5,41	0,39	
20 „	5,88	0,42	
21 „	13,52	0,52	asthma-aanval
22 „	6,1	0,61	
23 „	7,08	0,59	
24 „	11,59	0,61	asthma-aanval
25 „	9,52	0,68	

Tegen eene gemiddelde NaCl uitscheiding van 7,3 g. gedurende de eerste 6 dagen, steeg de uitscheiding tijdens den aanval tot 13,52 en 11,59 g. per dag. De gemiddelde concentratie van de NaCl in de urine was gedurende deze dagen 0,52 %. Bij 2 ulcus patiënten die gedurende deze zelfde dagen hetzelfde chloorarme dieet kregen, was de gemiddelde chloorconcentratie in de urine 0,31 % en 0,34 %, terwijl de gemiddelde uitscheiding NaCl per dag bij hen 7,7 g. en 6,6 g. bedroeg, welke waarden niet veel verschillen van die van den asthmalijder tijdens zijn aanvalvrije tijd. Bij drie andere asthmapatienten bepaalde ik het chloorgehalte van het serum tijdens den asthma-aanval en vervolgens een half uur na de genezende adrenalineinjectie nog eens.

	Chloorgehalte Serum.	
	Tijdens aanval.	½ uur na injectie 1 m.g. adrenaline.
I.	7,3 ‰	6,6 ‰
II.	6,6 ‰	6,3 ‰
III.	5,85 ‰	5,6 ‰.

Bij patient III bepaalde ik tevens het percentage van de NaCl in de urine tijdens en na den aanval. Tijdens den aanval was dit 1,09 %, een uur erna 0,86 %. Bij de serumconcentratie van 5,6 ‰ moet men eigenlijk een chloorvrije urine verwachten. Deze verhouding gaat blijkbaar niet geheel op bij lijders aan asthma bronchiale.

handeling van den ronischen hmalijder.

Tijdens de polyurie van den asthma-patient verliest deze een aanmerkelijke hoeveelheid NaCl. Waar dit vandaan komt weten we niet. Maar de onderstelling lijkt me niet te gewaagd, dat zij in de eerste plaats afkomstig is uit de longen waar de verhoogde vagustonus het duidelijkst is. De longen worden zoutarmer, de osmotische druk rondom de bronchiaalspieren daalt en het gevolg hiervan is weer contractie van deze spieren. Zoo ontstaat een circulus vitiosus; de vagustonus brengt de bronchiaalspieren tot contractie en verlaagt het zoutgehalte, terwijl het verlaagde zoutgehalte weer den vagustonus verhoogd. Deze tooverkring kan echter op twee plaatsen verbroken worden door de therapie. In de eerste plaats kan de vagustonus door adrenaline en atropine beïnvloed worden, in de tweede plaats kan het NaCl gebrek verholpen worden door rijkelijken toevoer hiervan, waardoor het te veel aan uitvoer gecompenseerd wordt. Tot nu toe was ik slechts in de gelegenheid 2 chronische asthma-patienten op deze wijze te behandelen. Zij kregen tweemaal daags een theelepel van een mengsel met 40 G. NaCl, 20 G. $NaHCO_3$ en 20 G. $Na_2\ SO_4$ in weinig lauw water met het verbod om veel te drinken, opdat niet met de verhoogde urine-uitscheiding het NaCl weer het lichaam verlaat. Van deze twee patienten bleef de een op deze wijs reeds 10 maanden vrij van aanvallen, de ander pas 2 maanden. Voor dien

tijd hadden beiden hun wekelijksche aanvallen. Ik ben mij wel bewust, dat deze cijfers te gering zijn om een conclusie te trekken bij een door velerlei nerveuze invloeden gecompliceerde ziekte. Maar zeker is het de moeite waard met deze therapie een proef te nemen. Naar omstandigheden kan het bovenvermelde zoutmengsel vervangen worden door Karlsbader of Emser zout. De mineraalwateren zelf zijn minder geschikt, aangezien zij het NaCl in te geringe concentratie bevatten. De Emser Kränchenquelle bevat slechts 0.1 % NaCl en 0,19 Na_2CO_3, terwijl de Karlsbader Sprudel 0,1 % NaCl, 0,13 % Na_2CO_3 en 0,24 % Na_2SO_4 bevat. Het mineraalgehalte is te gering om een verhooging van het Na-gehalte van het lichaam te kunnen bewerken. Aan de eischen omtrent een hoog Na-gehalte van het mineraalwater voldoet alleen dat van de Reichenhallsche Edelquelle met 22,6 % NaCl. Het staat dan ook aan de spits der badplaatsen, die voor asthmalijders aanbevolen worden [1]). De hooge ligging (500 M.) werkt misschien ook nog mee aan het welbevinden der patiënten. Zooals wij zagen, zijn er verschijnselen, die wijzen op sympathicusprikkeling door verminderden luchtdruk. Wat het dieet betreft is voor den asthmalijder in de eerste plaats dierlijk voedsel aan te bevelen, hetwelk percentsgewijs meer Na bevat dan het plantaardige.

---

[1]) W. Siegel, t. a. p.

STELLINGEN.

I.

De chloorstofwisseling staat onder den invloed van het vegetatieve zenuwstelsel.

II.

Verhoogde sympathicustonus schept een dispositie voor longinfectie.

III.

Door kouvatten wordt de sympathicus geprikkeld.

IV.

Bij chronische lijders aan asthma bronchiale is een kuur met Na-rijke mineraalwateren aan te bevelen.

V.

In volgens CARREL—BURROWS in vitro gekweekte weefsels duidt het ontbreken of ophouden van den groei niet op afsterven van het weefsel.

VI.

Het verschijnsel van LÖWI (mydriasis na adrenaline) duidt niet op verhoogden sympathicustonus.

VII.

In de academische ziekenhuizen behoort iedere patiënt met verontreinigde wonden met antitetanusserum behandeld te worden.

VIII.

Bij de behandeling van het empyeem is de aspiratie volgens REVILLIOD of PERTHES boven eenvoudige drainage te verkiezen.

IX.

Het ontstaan der Abderhaldensche fermenten is niet het gevolg van een specifieke afweerreactie.

X.

Het erodiumextract is niet aan te bevelen voor de behandeling van baarmoederbloeding.

XI.

Het gebruik der expectorantia resolventia bij chronische longinfectie is nadeelig voor den patiënt.

XII.

Het gif van den diplokokkus pneumoniae gelijkt in werking op adrenaline.